

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

N° 102

MÉTHODES DE DIAGNOSTIC UROLOGIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

LA TYPHO-URO-RÉACTION

Nouvelle Méthode biologique de Diagnostic urologique
DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 23 Juin 1917

PAR

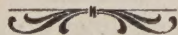
Hector DIACONO

Pharmacien à Sousse (Tunisie)

Pour obtenir le Diplôme de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY : { MM. ASTRUC, Professeur adj. *Président*.
JADIN, Professeur. } *Assesseurs*.
JUILLET, Agrégé. }



MONTPELLIER

« L'ABEILLE », IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse, 14

1917

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (I. P. ☞).....	<i>Directeur.</i>
F. JADIN (I. P. ☞).....	<i>Assesseur.</i>
E. IZARD (I. P. ☞).....	<i>Secrétaire.</i>
H. GOT (I. P. ☞).....	<i>Secrétaire honoraire.</i>

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ☞).....	{ <i>Histoire naturelle des médicaments. Botanique.</i>
G. MASSOL (I. P. ☞).....	<i>Physique.</i>
Ch. ASTRE (I. P. ☞).....	<i>Chimie générale.</i>
N.....	<i>Matière médicale.</i>
F. JADIN (I. P. ☞).....	<i>Pharmacie.</i>
H. IMBERT (I. P. ☞).....	{ <i>Chimie analytique et Toxicologie.</i>
H. FONZES-DIACON (I. P. ☞) ...	<i>Chimie minérale.</i>

PROFESSEUR ADJOINT

M. A. ASTRUC (I. P. ☞).....	<i>Pharmacie galénique.</i>
-----------------------------	-----------------------------

CHARGÉS DE COURS

MM. N.....	{ <i>Botanique cryptogamique.</i> <i>Microbiologie.</i>
P.-J. TARBOURIECH (I. P. ☞) ..	{ <i>Chimie biologique.</i> <i>Chimie organique.</i>
M.-A. FAUCON (A. ☞).....	{ <i>Hydrologie.</i> <i>Hygiène.</i>
A. JUILLET (A. ☞).....	<i>Zoologie.</i>
MOYE, prof. Fac. Droit (I. P. ☞) ..	<i>Législation pharmaceutique.</i>

AGRÉGÉS

MM. L. GAUCHER (I. P. ☞).
P.-J. TARBOURIECH (I. P. ☞).
A. FAUCON (A. ☞).
A. JUILLET (A. ☞).

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (A. ☞).....	<i>Physique.</i>
A. JUILLET (A. ☞).....	<i>Histoire naturelle.</i>
FARRÉ (A. ☞).....	<i>Chimie et Pharmacie.</i>

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

PRÉFACE

S'il est une vieille et louable coutume d'inscrire à cette page le nom des Maîtres qui ont guidé les pas du « Néophyte » dans le dédale de l'expérimentation scientifique, et de ceux qui directement ou indirectement ont collaboré par leurs conseils et leurs encouragements à l'élaboration du travail présenté, c'est pour moi une obligation morale — et non seulement traditionnelle — de m'acquitter de cette agréable tâche.

Revenu à mes occupations professionnelles, je penserai — oh bien souvent ! — à l'accueil sympathique qui m'a été fait à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier.

Je n'oublierai jamais l'intérêt que M. le professeur Astruc a bien voulu témoigner à mon travail dès son ébauche et la bienveillance avec laquelle il l'a guidé et suivi.

C'est pour moi un grand honneur de pouvoir inscrire ici le nom de M. le professeur Jadin dont les encouragements m'ont été particulièrement sensibles. Qu'il me permette de lui offrir l'expression de ma très respectueuse reconnaissance.

A M. le professeur agrégé Juillet vont mes sentiments très sincèrement obligés pour l'amabilité et l'empressement avec lesquels il a placé le concours de sa science à la mise au point de mon travail.

Merci à M. Canals, docteur en pharmacie, interne à l'Hôpital Suburbain, à M. Hoffmann, interne à la Maternité, et à Mlle Rocca, étudiante en pharmacie, qui ont su si aimablement me faciliter ma tâche en m'aidant à me procurer le matériel dont j'ai eu besoin au cours de mes recherches à Montpellier.

Et maintenant, qu'il me soit permis d'adresser à ceux qui vécurent mes essais du début dans mon laboratoire de Sousse, l'expression de mon inaltérable amitié. Je ne tairai pourtant pas les noms des docteurs Halfon et Setbon qui m'ont fourni dans leur clientèle les éléments initiaux de mon travail et qui se sont affectueusement intéressés aux premiers résultats que j'ai obtenus.

Je n'omettrai pas enfin de remercier mon confrère et ami M. Cambe, docteur en pharmacie, par l'intermédiaire duquel ses anciens Maîtres sont aujourd'hui devenus les miens : C'est là un grand honneur que je m'efforcerai — par la conception de mon rôle professionnel — de ne pas démeriter.

Montpellier, ce 23 juin 1917.

TABLE DES MATIÈRES

ET PLAN D'ENSEMBLE

Pages

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Le bacille d'Eberth dans les urines de typhiques.....	13
---	----

DEUXIÈME PARTIE

Méthodes bactériologiques de caractérisation et d'isolement du bacille d'Eberth dans l'urine	19
--	----

a) Caractères morphologiques du B. typhique.....	19
--	----

b) Milieux cultureux :	
------------------------	--

α) Milieux habituels.....	19
---------------------------	----

β) Milieux d'isolement spéciaux.....	20
--------------------------------------	----

c) Caractères biochimiques du B. d'Eberth.....	21
--	----

d) Critique de ces méthodes	21
-----------------------------------	----

TROISIÈME PARTIE

Méthodes urologiques — cliniques — de diagnostic de la fièvre typhoïde (<i>Méthodes chimiques</i>)	24
--	----

LA DIAZO-RÉACTION D'EHRlich.....	24
----------------------------------	----

L'ALDÉHYDO-RÉACTION D'EHRlich.....	27
------------------------------------	----

LA RÉACTION DE MORIZ-WEISZ.....	28
---------------------------------	----

L'iodo-réaction DE PETZKATIS.....	30
-----------------------------------	----

QUATRIÈME PARTIE

La Typho-uro-réaction. Nouvelle méthode biologique de diagnostic urologique — clinique — de la fièvre typhoïde	34
--	----

CHAPITRE PREMIER. — AGGLUTININES ET PRÉCIPITINES....	34
--	----

a) Agglutinines	35
-----------------------	----

b) Précipitines.....	38
----------------------	----

c) Rapport entre les agglutinines et les précipitines.	
--	--

Leur mode d'action.....	39
-------------------------	----

CHAPITRE II. — PRINCIPE DE LA TYPHO-URO-RÉACTION. —

Sa différence essentielle avec la méthode de Bormans et Beniasch	42
--	----

CHAPITRE III.— ETUDE ANALYTIQUE DE LA TYPO-URO-RÉACTION. 48

1° <i>Mesure de la sensibilité de la méthode par rapport au sérum agglutinant</i>	48
2° <i>Action de la température sur la vitesse de la Typho-uro-réaction</i>	51
3° <i>Influence des différents modes de filtration sur la Typho-uro-réaction</i>	55
4° <i>Influence de la centrifugation sur la Typho-uro-réaction</i>	59
5° <i>Influence des agents chimiques</i>	66
α) NaCl	66
β) Antiseptiques	69
<i>Récolte des urines</i>	71
6° <i>La Typho-uro-réaction au cours de l'évolution de la maladie</i>	73

CHAPITRE IV. — TECHNIQUE PRATIQUE DE LA TYPHO-URO-RÉACTION

76

CHAPITRE V.— CONTRÔLE DE LA SPÉCIFICITÉ DE LA TYPHO-URO-RÉACTION

79

1° <i>Action des divers antisérums sur les urines de typhiques</i>	79
2° <i>Essais de Typho-uro-réaction sur des urines de malades divers « non typhiques »</i>	80
a) Tuberculeux	80
b) Cancéreux	82
c) Néphritiques	83
d) Divers	84

Conclusions

87

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

89

EXPLICATION DES PLANCHES.....

94

INTRODUCTION

Au cours de nombreux examens d'urines d'individus atteints de maladies infectieuses (pneumonie, angiocholite suppurée, dothiéntérie, etc.), j'ai souvent observé à l'examen microscopique du sédiment urinaire de véritables décharges microbiennes se présentant sous forme d'amas bactériens plus ou moins grands. Ce n'est pas l'aspect des préparations obtenues journellement en examinant les diverses urines soumises couramment à l'analyse. D'autre part, les éléments microbiens formant ces amas sont immobiles. L'aspect de ces préparations au point de vue bactérioscopique ressemble étonnamment aux préparations obtenues avec des émulsions bacillaires de type connu sur lesquelles on fait agir un sérum doué d'un pouvoir agglutinatif vis-à-vis de ce même type.

Dans ce même ordre de faits, j'ai également, à maintes reprises, observé que les injections d'un ferment colloïdal, tel que l'argent colloïdal par exemple, à ces malades, augmentaient ces amas bactériens. Il semble que sous l'action catalytique de ces ferments le phénomène observé s'accroisse.

Frappé par ces constatations répétées et dans le but d'expliquer ces observations, j'ai émis, conformément d'ailleurs aux expériences de BORDET sur l'étude *in vitro* du phénomène de Pfeiffer, conformément aussi à la théorie de NICOLLE, l'hypothèse suivante :

Au cours de la lutte de l'organisme contre l'élément infectieux charrié dans le courant sanguin, l'organisme doit opérer la bactériolyse du germe infectieux en deux temps :

1^{er} temps : Agglutination du dit germe.

2^{me} temps : Bactériolyse proprement dite.

Le filtre rénal au cours de ces infections profondes est presque toujours plus ou moins altéré. Il n'y a donc rien d'étonnant que le glomérule rénal laisse passer dans l'urine des éléments bactériens entiers (isolés ou en amas) ou en voie de désagrégation (avant d'avoir subi l'action digestive complète des bactériolysines). Ces éléments, par rapport à un antisérum spécifique sont *in vitro* des corps précipito-agglutinables.

De cette doctrine découle la méthode de diagnostic urologique de la fièvre typhoïde que j'ai imaginée et que je rapporte dans ce travail. J'appelle cette méthode la « Typho-Uro-Réaction ».

Cette étude étant une contribution aux méthodes de diagnostic urologique de la fièvre typhoïde, je lui ai donné pour cadre l'exposition de ces méthodes déjà connues et d'un emploi journalier. Je les ai d'ailleurs moi-même systématiquement pratiquées.

Je dirai aussi que j'avais cru primitivement donner à ma méthode une spécificité absolue et déjà quelques essais, malheureusement encore peu nombreux, m'avaient donné des résultats encourageants. Ces résultats ont été obtenus par l'emploi, dans mes essais, des sérums aggluti-

nant les bacilles paratyphiques. Or, en examinant le problème de près, il ne m'a pas paru intéressant, *pour le moment*, d'entrer dans cette voie. D'autre part, il est aujourd'hui démontré que le sérum d'un typhique a un pouvoir agglutinant vis-à-vis des bacilles paratyphiques α et β , et que le sérum d'un paratyphique a un pouvoir agglutinant à un degré moindre, il est vrai, vis-à-vis des bacilles typhiques : c'est d'ailleurs cette observation qui a fait imaginer à CASTELLANI sa « méthode de saturation » pour savoir s'il s'agit d'une agglutination secondaire ou d'une infection mixte.

Si *scientifiquement* une identification « *absolue* » du germe infectieux peut offrir un intérêt, *pratiquement* la clinique s'en passe, puisque, ce qui intéresse le médecin, c'est de savoir si oui ou non il est en présence d'un « état typhique » et que les distinctions subtiles d'autrefois — distinctions de terminologie plus que de faits — ont disparu pour ne laisser place qu'au terme générique de « Typhose », caractérisant bien une entité morbide dont le traitement est connu de tous les cliniciens.

J'ajouterai à ces réflexions que l'interprétation que j'ai essayé de donner au cours de ce travail aux phénomènes que j'ai observés, pour être rationnelle n'en est pas moins susceptible d'être critiquée. Quelles qu'elles soient, ces critiques seront toujours doctrinales, car au-dessus des principes — des principes biologiques surtout — sont les *faits*, et ce sont ces derniers que j'ai enregistrés dans ce travail.

Disons enfin que, lorsque la clinique a recours au laboratoire pour le diagnostic de la typhoïde, on n'a pas toujours à sa disposition un laboratoire outillé pour l'exécution d'une séro-réaction ou d'une hémoculture. Je pense que la Typho-uro-réaction vient combler cette

lacune, permettant au plus modeste des praticiens d'avoir à sa portée un procédé clinique, rapide et simple, ne nécessitant presque aucun matériel pour arriver à poser un diagnostic net et sûr d'une affection épidémique des plus redoutables.

Avant d'aborder le sujet proprement dit de cette étude, je tiens à signaler que la méthode que je décris ne découle pas seulement des essais que j'enregistre dans cet exposé. Il eût été fastidieux de rapporter une à une mes nombreuses observations; je ne signale que celles qui peuvent intéresser l'étude analytique de ma méthode: soit parce qu'elles sont caractéristiques, soit parce qu'elles sont susceptibles d'éclairer les divers points que j'étudie dans ce travail.

Cette étude systématique comprend, à côté du « Principe » de la Typho-uro-réaction, l'exposé de mes recherches sur les questions suivantes :

Mesure de la sensibilité de la Typho-uro-réaction.

Action de la température sur la vitesse de la Typho-uro-réaction.

Influence des différents modes de filtration et de la centrifugation sur la Typho-uro-réaction.

Action des agents chimiques sur la Typho-uro-réaction (NaCl, antiseptiques).

Variation de la réaction en rapport avec le degré d'évolution de la maladie.

Contrôle de la spécificité de la Typho-uro-réaction.

Pour arriver à l'énonciation d'une technique simple et pratique servant de conclusion à ces recherches.

PREMIÈRE PARTIE

LE BACILLE D'EBERTH DANS LES URINES DE TYPHIQUES

Cette question préoccupe beaucoup les hygiénistes et les opinions émises à ce sujet sont aussi diverses que nombreuses.

C'est BOUCHARD qui le premier a signalé la présence du bacille d'Eberth dans les urines de typhiques. Pour cet auteur — et après lui pour d'autres — cette présence n'est constatée que dans les cas où l'urine renferme de l'albumine rétractile, indice d'une lésion rénale permettant ainsi aux germes microbiens infectants de passer dans l'urine.

C'est là aussi l'opinion de BESSON et de SCHICHOLD [37] pour qui l'apparition du bacille d'Eberth dans l'urine est d'autant plus précoce que la maladie débute par une néphrite (néphrite typhique ou infection secondaire). L'albuminurie accompagne ainsi la bactériurie.

Albuminurie et bactériurie ont été également signalées plus récemment chez les typhoïsants par H. VINCENT et L. MURATET [40, p. 172]. « Bien que les deux phéno-

mènes, disent ces auteurs, ne soient pas absolument connexes, ils peuvent s'accompagner mutuellement. » Pour montrer d'ailleurs que l'albumine n'est pas un facteur indispensable pour la constatation du bacille d'Eberth dans les urines, PETRUSKY [31], dans un cas de décharge microbienne très accentuée, n'a pas trouvé trace d'albumine. Confirmant cette manière de voir, MACÉ [26, t. II, p. 98] rapporte que cette bactériurie semble pouvoir se produire en l'absence de toute lésion du rein, chez des individus qui ne présentent aucun signe d'une modification inflammatoire quelconque de cet organe. Elle peut se produire sans troubles vésicaux apparents ou être accompagnée, ainsi que le rapporte VINCENT [39], d'une véritable cystite : il y aurait alors, pour cet auteur, une culture de bacille d'Eberth dans la vessie.

Quelle que soit la cause du passage du bacille typhique dans l'urine des typhoïdiques, l'élimination par les voies urinaires de ce germe microbien a été signalée après BOUCHARD par NEUMANN [28] dans 11 cas sur 48.

KARKINSKI [17] trouve aussi dans l'urine le bacille d'Eberth 21 fois sur 44 typhiques.

WRIGHT et SEMPLE [41] 6 fois sur 7 typhiques.

LEVY et GISLER [23] 10 — 22 —

RICHARDSON [35] 9 — 38 —

BÖSENBERG [6] 10 — 22 —

NEUFELDT [27] 3 — 12 —

BURBACH [7] 18 — 25 —

VINCENT [39] 20 — 100 —

PFISTER [33] 50 — 100 —

RENDU et MERKLEN (*in* VINCENT) [39] ont constaté la présence du bacille d'Eberth dans les tubes urinifères des typhiques. KONJAJEFF [19] signale cette même observa-

tion et décèle entre les cylindres et la paroi du canalicule urinaire le bacille d'Eberth sur des coupes pratiquées sur le tissu rénal des victimes de la fièvre typhoïde.

Comme l'on voit, les opinions et les chiffres publiés sur cette question sont loin d'être concordants !

Plus récemment, LUDWIG BITTER [4], par un procédé dont il est l'auteur, découvre le bacille d'Eberth dans les urines de typhiques, en rapport avec le degré d'évolution de la maladie, dans les proportions suivantes :

11	p. 100	des cas au cours du 1 ^{er} septénaire.
50	p. 100	— 2 ^e —
88,8	p. 100	— 3 ^e —

Une autre question qui semble avoir retenu l'attention des auteurs est celle de la présence du bacille d'Eberth dans les urines des convalescents de la fièvre typhoïde.

C'est ainsi que PETRUSKY [31], ayant constaté 3 fois sur 50 malades examinés l'élimination en masse de bacilles typhiques par l'urine, signale que chez un de ses malades cette élimination bacillaire dura plus de deux mois, se poursuivant pendant la convalescence. Cette bactériurie paraît provenir probablement de l'élimination de petits foyers rénaux.

HERBERT [12] a également signalé cette présence de bacilles typhiques dans les urines de convalescents de dothiéntérie, montrant le danger, au point de vue « hygiène sociale », que pouvaient avoir ces porteurs de germes.

Dernièrement, SARTORY [36] essayait une méthode d'uroculture sur les urines de typhiques en convalescence. Les résultats obtenus ne lui paraissent pas concluants.

Tout récemment encore, TANON et DUMONT [38] ont apporté le résultat de recherches pratiquées sur des

urines de convalescents de fièvre typhoïde confirmée cliniquement et bactériologiquement. Du mois de mars 1915 au mois de janvier 1917, ils ont examiné 1.500 urines. Sur ce grand nombre d'examens, ces auteurs n'ont obtenu que 29 résultats positifs. Et sur ces 29 cas ils ont trouvé 11 fois le bacille typhique, 15 fois le bacille paratyphique α et 3 fois le bacille paratyphique β .

Ces examens ont été pratiqués dans la deuxième semaine d'apyrexie complète, c'est-à-dire dès l'entrée des malades en convalescence. Les urines, rapportent ces mêmes auteurs, étaient toujours claires et ne contenaient que rarement des traces d'albumine. Il n'existait cliniquement aucun trouble rénal ou vésical, et l'examen cytologique n'a jamais montré que de rares leucocytes.

Cette proportion de 2 p. 100, portant sur un aussi grand nombre de cas, indique pour TANON et DUMONT que le danger des porteurs de germes urinaires ne doit pas être exagéré.

Ils ajoutent d'ailleurs que le traitement a eu une influence heureuse dans presque tous les cas. Ce traitement consiste à faire absorber aux malades ainsi reconnus « porteurs de germes » 1 gr. 50 d'urotropine par jour. La bactériurie constatée disparaissait ainsi au bout de 8 à 10 jours.

Dans 3 cas cette bactériurie a persisté pendant un mois (il s'agissait 2 fois du bacille d'Eberth, 1 fois du bacille paratyphique α).

Telle est — sur la question intéressante des porteurs de germes urinaires — le travail le plus récent qui ait été publié.

Malgré la diversité des opinions émises, les auteurs sont aujourd'hui d'accord pour reconnaître que l'urine

peut jouer un rôle important dans la dissémination du bacille typhique, et P. REMENIGER [34] dit qu'il « serait bon que les pharmaciens prissent automatiquement, au cours de toutes les analyses d'urines sans exception, les précautions qui sont de rigueur en cas de fièvre typhoïde ».

Pour terminer cette partie essentiellement bibliographique de mon travail, je dirai que les divergences de vue qui y sont relevées sont, à mon avis, la résultante de l'imperfection des méthodes employées, *et ces méthodes sont toutes culturelles*. Voilà d'ailleurs sur ce point l'opinion judicieuse d'un grand bactériologue, le professeur MACÉ, au sujet de la recherche du bacille typhique dans l'eau [26, t. II, p. 141] :

« Devant les résultats négatifs de tant de recherches de bacille typhique, dans les eaux qui semblent devoir être légitimement suspectées de donner la fièvre typhoïde, le rôle de l'eau dans la transmission pourrait voir son importance diminuer ou disparaître, alors que seuls les méthodes ou procédés devraient être à incriminer. Pour le fixer d'une façon définitive, il est absolument urgent de pouvoir mettre en œuvre une manière de faire qui donne sinon des résultats absolus, du moins des chances de réussite assez grandes pour que l'on puisse compter sur le succès dans la majorité des cas. C'est ce qui reste encore à établir, on doit forcément le reconnaître. Il faut se résoudre à expérimenter sur une très grande échelle. »

Ce que dit MACÉ au sujet de l'eau peut être également dit au sujet de l'urine, car les méthodes de recherches sont identiques ou relèvent des mêmes principes. L'infidélité de mes essais personnels par l'emploi de ces méthodes culturelles sur des urines de typhiques à typho-uro-réaction nettement positive, confirme cette manière de voir et cette façon d'apprécier le problème.

Ajoutons à cela que l'importance prise par les caractères cultureux pour l'identification du germe infectieux a laissé — injustement d'ailleurs — dans l'ombre les réactions d'agglutinabilité qui doivent conserver, de l'avis de J. COURMONT et A. ROCHAIX [8], *le premier rang* pour la détermination du bacille d'Eberth. D'ailleurs, récemment, MARCEL LABBÉ et G. CANAT [22], dans une étude sur l'évolution du bacille typhique dans l'intestin des typhoïdiques, ont reconnu qu'il leur avait été impossible dans de nombreux essais, d'isoler le bacille typhique des selles après filtration sur le sable, et que la détermination de ce germe à l'aide de sérums agglutinants avait été indispensable.

Bien que les méthodes bactériologiques pour l'identification du bacille typhique soient loin d'être pratiques — *en tant que mode de diagnostic urologique de la fièvre typhoïde* — elles entrent néanmoins dans le cadre de mon travail.

Je les exposerai donc brièvement.

DEUXIÈME PARTIE

MÉTHODES BACTÉRIOLOGIQUES DE CARACTÉRISATION ET D'ISOLEMENT DU BACILLE D'EBERTH DANS L'URINE

Ces méthodes relèvent des caractères *morphologiques cultureux* et *biochimiques* du bacille d'Eberth.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES.

Bâtonnet court, mesurant de $2\ \mu$ à $3\ \mu$. *Extrêmement mobile*. Le champ microscopique est traversé avec rapidité par ce microorganisme. Cette mobilité est due à la présence de cils vibratoires longs, ondulés, nombreux (de 8 à 20), répartis tout autour du bâtonnet.

COLORATION. — Le bacille d'Eberth se colore par les procédés ordinaires employés dans la pratique microscopique. *Il ne prend pas le Gram.*

MILIEUX DE CULTURE.

a) Milieux habituels.

BOUILLON ou EAU PEPTONÉE : A 37° la culture est rapide. Au bout de 24 heures, le liquide est troublé. En

agitant le tube et en regardant par transparence on perçoit des ondes moirées. Il ne se forme jamais de voile. *Les cultures n'exhalent jamais aucune odeur.*

GÉLATINE : Le bacille d'Eberth ne liquéfie pas la gélatine.

GÉLOSE : Culture abondante, blanche, crémeuse, sans caractères spéciaux.

POMME DE TERRE : Au bout de deux jours, la culture est à peine apparente. A un examen attentif, la surface de la pomme de terre paraît humide, brillante, vernissée. La culture donne l'impression d'une « *trainée de limaçon* ».

LAIT : *Pas de coagulation.*

LAIT TOURNESOLÉ : La teinte ne varie presque pas.

MILIEUX LACTOSÉS (avec ou sans addition de carbonate de chaux) : *Pas de production de gaz.*

MILIEUX GLUCOSÉS : *Pas de production de gaz.*

b) Milieux d'isolement spéciaux.

Ces milieux sont les mêmes que ceux employés pour la recherche du bacille typhique dans les selles ou dans les eaux. Les trois principaux sont :

MILIEU D'ENDO : *C'est le milieu le plus recommandé.* C'est une gélose lactosée additionnée de fuchsine puis décolorée par action du sulfite de soude. (La formule et le mode de préparation de ce milieu sont amplement exposés dans tous les traités.)

On coule en boîtes de Pétri. Onensemence en surface au moyen d'une baguette de verre à bout coudé. Le bacille d'Eberth y donne des colonies transparentes, incolores en gouttes de rosée.

MILIEU DE CHANTEMESSE : *Gélose phéniquée, lactosée, tournesolée.*

Répartir en boîtes de Pétri, ensementer en surface. Les colonies de bacille typhique sont incolores.

MILIEU DE CONRAD. — *Gélose peptonisée additionnée de 1/15.000 d'acide phénique et de 1/150.000 de vert brillant.*

Couler en boîtes de Pétri et ensementer en surface : Le bacille typhique y donne des colonies transparentes, vert clair, à contours arrondis. Épaisses au centre.

CARACTÈRES BIOCHIMIQUES.

Les trois caractères biochimiques fondamentaux du bacille d'Eberth et qui le distinguent surtout du *Coli Bacille* sont les suivants :

- 1° *En milieu peptoné il ne fournit pas d'indol.*
- 2° *Il ne coagule pas le lait.*
- 3° *Il ne fait pas fermenter la lactose.*

CRITIQUE DE CES METHODES.

Il résulte de l'exposition de ces méthodes d'identification bactériologique du bacille d'Eberth, que ce sont là des méthodes *longues, délicates, nécessitant un grand outillage.*

Elles intéressent le bactériologue, le savant de laboratoire et non le clinicien. Du seul fait qu'elles ne sont pas pratiques — fussent-elles rigoureuses — elles ne sauraient être employées pour le diagnostic urologique de la fièvre typhoïde. Or, ainsi que je l'ai dit, de l'avis même de grands maîtres, elles sont loin d'avoir une valeur absolue.

La dernière critique que je leur ferai — la plus grande et toujours d'un ordre essentiellement pratique — est que l'emploi de ces méthodes nécessite *obligatoirement* une prise aseptique de l'urine à examiner.

Il ne peut en être autrement, puisqu'elles sont basées sur l'*isolement* du germe infectieux. Or, combien difficile est rendu cet isolement par la seule présence du grand nombre d'espèces microbiennes pouvant exister normalement dans l'urine en dehors de toute influence pathologique.

Outre le *Micrococcus ureae*, l'*Urobacille* ou certaines *Sarcines*, LUSTGARTEN et MANNABERG [25] ont rencontré soit dans le canal de l'urètre, soit dans l'urine dès son émission, le *Staphylocoque doré*, le *Micrococcus subflavus* et dix autres espèces de bactéries : quatre à forme bacillaire et six à forme micrococcique. N'a-t-on pas aussi signalé la présence du coli bacille et à côté de lui à l'état normal — surtout dans les urines de femme — le *Micrococcus lacteus faviformis*, le *Micrococcus albicans*, le *Micrococcus pyogenes aureus*, le *Micrococcus pyogenes citreus*, le *Micrococcus pyogenes*, sans compter les Anaérobies et sans compter aussi les espèces pathogènes que l'on peut trouver dans l'urine, telles que : *Streptocoque pyogène*, *gonocoque*, *pneumocoque*, *bacille tuberculeux*, etc.

Pour une identification bactériologique du bacille d'Eberth dans l'urine, le cathétérisme est donc indispensable pour rendre au bactériologue une tâche — déjà ardue — moins difficile.

Or — et c'est là notre critique — si la pusillanimité de certains malades ou de leur entourage rend parfois si difficile une simple *prise de sang* en clientèle, à quel écueil, beaucoup plus grand, se heurterait le médecin s'il lui fallait imposer à son malade le cathétérisme !

La méthode essentiellement bactériologique pour le diagnostic de la fièvre tyhoïde n'est donc pas une méthode clinique.

Ma Typho-uro-réaction étant un procédé clinique, je ferai précéder son exposition des autres procédés cliniques — d'ordre chimique ou biologique — connus jusqu'à ce jour et employés couramment pour le diagnostic de la fièvre typhoïde.

TROISIÈME PARTIE

MÉTHODES UROLOGIQUES — CLINIQUES — DE DIAGNOSTIC DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

(MÉTHODES CHIMIQUES)

Diazo-réaction

Cette méthode a été découverte par EHRLICH en 1882.

Sa technique modifiée par WIDAL est la suivante :

Deux solutions (solution A, solution B) sont nécessaires :

Solution A :

Acide chlorhydrique	50 grammes
Acide sulfanilique	5 —
Eau distillée	1000 —

Solution B :

Nitrite de soude . ,	0 gr. 50
Eau distillée	100 cc.

A 5 cc. de la solution A on ajoute II gouttes de la solution B, puis 5 cc. d'urine, et on alcalinise avec 1 cc. d'ammoniaque.

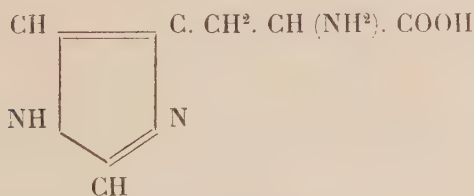
On agite vivement :

Quand la diazo-réaction est positive, le liquide prend à sa partie supérieure une belle coloration rouge qui se communique à l'écume produite en agitant.

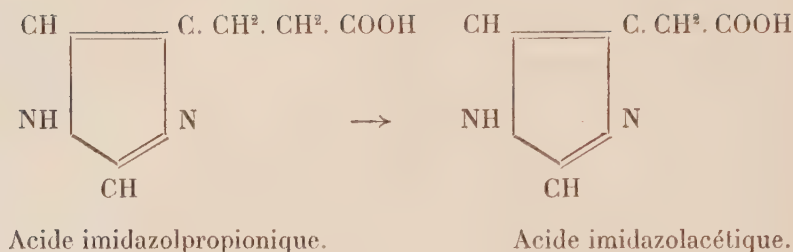
EHRlich a établi une gamme de couleurs qu'il représente par les signes R^3 , R^2 , R^1 , correspondant au rouge écarlate, rouge cerise, rouge vermillon.

L'absorption de certains médicaments peut fausser les résultats. C'est ainsi que les urines renfermant du phénol, du gaïacol, du thymol, de la créosote, du naphthol, de l'antipyrine donnent une réaction positive.

La substance qui contribue à former cette réaction dans l'urine est de nature inconnue. On a beaucoup écrit à ce sujet. Une des dernières opinions émises sur cette question et celle de MORIZ-WEISZ (*in* OTTO VON FURTH [11]) qui prétendrait que la diazo-réaction serait due à l'urochromogène ainsi qu'à certains dérivés de l'histidine (imidazolalanine), tels que l'acide imidazolpropionique ou l'acide imidazolacétique, pouvant passer dans l'urine par désamination du noyau de l'histidine.



Histidine (Imidazolalanine).



La diazo-réaction apparaît dans la fièvre typhoïde entre la fin du 1^{er} septénaire et le commencement du 2^e et disparaît avec la chute de la température.

En dehors de la fièvre typhoïde, la diazo-réaction apparaît dans diverses maladies (la rougeole, la scarlatine, l'ostéomyélite). Je l'ai constatée moi-même dans divers cas de méliococcie.

D'après certains auteurs elle est pronostique dans la tuberculose pulmonaire, la broncho-pneumonie.

Elle reste cependant une méthode pratique qu'il est bon d'employer chaque fois que la clinique désirera être éclairée. Elle est d'ailleurs fort simple et ne nécessite aucun outillage.

Aldéhydo-réaction

Cette réaction est une variante de la diazo-réaction. Décrite plus récemment par EHRLICH elle ne nécessite qu'une solution et élimine l'emploi du nitrite de soude dont le manque de pureté peut être une cause importante d'erreurs dans la diazo-réaction.

Cette solution est la suivante :

Diméthylamidobenzolaldéhyde.....	1 gr.
Acide chlorhydrique pur.....	25 gr.
Eau distillée	25 gr.

La technique de la réaction est fort simple et consiste à verser VI ou VII gouttes de cette solution dans 5 cc. d'urine.

Comme pour la diazo-réaction, dans les cas positifs on obtient une coloration rouge (écarlate, cerise ou vermillon) suivant le degré d'intensité de la réaction.

Au point de vue clinique, la valeur de cette réaction est la même que celle de la diazo-réaction.

Réaction de Moriz-Weisz

Découverte en 1910, cette réaction aurait, suivant son auteur, une grande utilité pour le pronostic de la tuberculose et pour le diagnostic de la fièvre typhoïde.

Sa technique nécessite une solution de permanganate de potasse au millième dans l'eau distillée (car autrement des altérations peuvent se produire assez rapidement par oxydation).

On verse dans un tube à essai 10 cc. d'urine fraîchement émise ; on y ajoute 20 cc. d'eau, on agite et l'on divise le mélange dans deux tubes à essai.

Un des tubes servant de témoin, on laisse tomber dans l'autre III gouttes de la solution de permanganate de potasse.

Dans les cas de réaction *positive*, l'urine, diluée comme il est dit plus haut, prend à sa partie supérieure, là où est tombé le permanganate, une coloration jaune d'or, qui persiste, en s'atténuant un peu, si l'on agite le tube.

Dans les cas de réaction *negative*, le permanganate teinte l'urine en une coloration rougeâtre ou brunâtre.

En cas de doute et pour mieux accentuer les teintes

obtenues, ajouter III nouvelles gouttes de permanganate.

Le tube témoin permet d'apprécier la valeur et la netteté de la réaction. Au cas où des urines excessivement claires rendent difficile l'interprétation de la réaction, il convient d'opérer sans diluer ou en diluant peu.

Suivant l'intensité de la coloration jaune obtenue, la réaction est dite « fortement » ou « faiblement » positive.

Comme dans la diazo-réaction d'Ehrlich, cette réaction serait due à l'urochromogène et à certains dérivés désaminés de l'histidine (voir page 25).

Comme cause d'erreur, provenant de l'ingestion de médicaments, signalons la cryogénine.

Au point de vue clinique, pour ce qui concerne la fièvre typhoïde, son auteur lui attribue la même valeur que la diazo-réaction.

Chez les tuberculeux avérés elle serait presque toujours positive dans la tuberculose cavitaires et dans la tuberculose aiguë.

Elle est négative dans la bacillose au début avec état général bon.

Iodo-Réaction

C'est la plus récente des réactions chimiques urinaires pour le pronostic de la tuberculose et le diagnostic de la fièvre typhoïde.

Elle a été proposée par M. PETZEKATIS [32] le 8 août 1916. Sa technique est fort simple : Elle consiste à faire agir sur l'urine l'iode, soit en solution aqueuse iodo-iodurée :

Iode métallique	1 gramme
Iodure de potassium.....	2 grammes
Eau distillée.....	200 —

Soit — ce qui est mieux — en solution alcoolique à 5 p. 100 (teinture d'iode dédoublée).

On verse dans un tube à essai 15 à 20 cc. d'urine à examiner — filtrée — et on ajoute à la surface du liquide, au moyen d'un compte-gouttes, II ou III gouttes de solution iodée. On donne de petites secousses aux parois du tube pour mélanger le réactif à l'urine sur une hauteur d'environ 2 centimètres et on attend quelque temps.

La réaction est négative s'il n'apparaît aucun changement de coloration à la partie supérieure de l'urine.

La réaction est positive si la couche supérieure prend une teinte jaune d'or plus ou moins intense.

L'auteur de la réaction conseille d'opérer sur des urines de teinte assez pâle. Si l'urine est naturellement foncée, on dilue et l'on tient compte de la dilution pour l'appréciation des résultats. Avec un peu d'habitude on arrive à se familiariser parfaitement avec la réaction, et l'on n'a pas besoin de diluer l'urine.

M. PETZEKATIS donne à cette réaction une valeur « pronostic » pour la tuberculose et une valeur « diagnostique » pour la fièvre typhoïde où elle apparaît dans nombre de cas dès les cinq premiers jours de la maladie.

J'ai essayé cette réaction sur toutes les urines que j'ai examinées au cours de ce travail.

Fait assez remarquable : certaines urines de tuberculeux, à iodo-réaction très vive, donnent une typho-uro-réaction faible ou douteuse.

Il en est ainsi pour :

Le 9 mai 1917. *Maternité*. Salle des fiévreuses, n° 7 bis.
S... Claire, 21 ans.

Le 9 mai 1917. *Maternité*. Salle des fiévreuses, n° 15.
Ch... Virginie, 27 ans.

Le 11 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Nouvelle,
n° 5 et n° 6.

D'autre part j'ai observé cette réaction dans nombre d'urines de cancéreux :

Le 12 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Paulet,
n° 14 : Néoplasme du sein.

Iodo-réaction : positive.

Le 12 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Paulet,
n° 33 : Cancer.

Iodo-réaction : positive.

Le 12 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Bouisson, n° 32 : Cancer du foie.

Iodo-réaction : positive.

Le 16 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Paulet, n° 34 : Néoplasme du rectum.

Iodo-réaction : positive.

Le 16 mai 1917. *Hôpital Suburbain*. Salle Paulet, n° 1 : Cancer.

Iodo-réaction : positive.

Je ne pense pas que ce fait ait été observé avant moi chez les cancéreux.

La méthode est d'ailleurs excellente, d'une valeur sémiologique importante — bien supérieure à la diazo-réaction — et son intensité est elle-même *en rapport* avec l'intensité de la typho-uro-réaction.

En outre, cette méthode est simple et mérite, par ce fait même, d'être pratiquée chaque fois que l'on se trouve en présence d'un cas douteux.

Ainsi que le dit l'auteur, elle présente sur d'autres réactions similaires l'avantage d'être pratique, de n'exiger aucun réactif de préparation difficile ou compliquée.

Pour ma part je l'estime bien supérieure à la diazo-réaction au point de vue surtout de sa précocité d'apparition et de sa netteté. Ainsi :

Le 8 mai 1917. *Maternité*. Salle des fiévreuses. V... Jeanne, 19 ans : Typhoïde.

Diazo-réaction.....	Faible.
Iodo-réaction.....	Positive.
Typho-uro-réaction.....	Positive.

Le 8 mai. *Maternité*. Salle des fiévreuses. J... Marie, 21 ans : Typhoïde.

Diazo-réaction	Négative.
Iodo-réaction.	Positive nette.
Typho-uro-réaction.	Positive nette.

Pendant trois jours, j'ai obtenu ce même résultat ; la diazo-réaction n'apparut que le 12 mai.

Le 8 mai. *Maternité*. Salle des fiévreuses. B... Pauline, 20 ans : Typhoïde.

Diazo-réaction	Négative.
Iodo-réaction.	Positive.
Typho-uro-réaction	Positive.

Le lendemain : Même résultat.

La diazo-réaction apparut le 10 mai.

Le 11 mai. *Hôpital Suburbain*. Salle Castan, n° 19 : Dothiémentérie.

Diazo-réaction	Négative.
Iodo-réaction.	Positive.
Typho-uro-réaction	Positive.

La diazo-réaction n'a apparu que le 13 mai.

L'iodo-réaction est donc une méthode chimique de choix pour le diagnostic de la fièvre typhoïde et mérite d'entrer dans la clinique courante, complétant parfaitement ma Typho-uro-réaction.

QUATRIÈME PARTIE

TYPHO-URO-RÉACTION

NOUVELLE MÉTHODE BIOLOGIQUE DE DIAGNOSTIC UROLOGIQUE
— CLINIQUE — DE LA FIEVRE TYPHOÏDE

CHAPITRE PREMIER

Agglutinines et Précipitines

La méthode que j'expose pour le diagnostic urologique — *clinique* — de la fièvre typhoïde étant basé sur les phénomènes d'*agglutination* et de *précipitation* par l'action d'un antisérum, il m'a semblé indispensable pour sa compréhension de rappeler la nature et les propriétés de ces phénomènes, qui sont intimement liés à l'explication du problème de l'immunité.

Les données essentielles de ce problème sont au-

jourd'hui admises par tout le monde, bien que les théories émises sur le mécanisme — proprement dit — de l'immunité — *Théories humorales*, *Théories cellulaires*, *Théories physico-chimiques*, — soient nombreuses et loin de rallier les suffrages de tous les auteurs.

Je n'ai d'ailleurs pas à entrer dans le détail de ces explications amplement exposées dans tous les traités classiques modernes.

La question primordiale, d'où relève ma méthode, est la question des *Agglutinines* et des *Précipitines*, et c'est elle que je rappellerai brièvement.

A) AGGLUTININES.

Lorsque l'on injecte plusieurs fois et à quelques jours d'intervalle, à un animal, un microorganisme — *bacille d'Eberth par exemple* — on observe que le sérum sanguin de cet animal a le pouvoir d'*agglutiner* — *in vitro* — une émulsion bacillaire de ce même genre. La démonstration concrète de ce phénomène peut être faite ainsi :

Dans un tube à essai — *Tube n° 1* — mélangeons le sérum d'un lapin inoculé à plusieurs reprises avec du bacille typhique, et une émulsion bacillaire de ce même genre.

Dans un deuxième tube à essai — *Tube témoin* — mélangeons un sérum normal de lapin et la même émulsion bacillaire utilisée dans le tube n° 1.

Au bout de quelques minutes on observe le résultat suivant :

Dans le *Tube n° 1* : Les bactéries sont *agglutinées* en amas qui tombent au fond du tube.

Dans le *Tube n° 2 (témoin)* : Le trouble reste homogène.

Suivi au microscope, le phénomène observé, dans le mélange du *Tube n° 1*, est le suivant :

Tout d'abord les bacilles typhiques perdent leur mobilité, puis *s'agglutinent* les uns aux autres pour former des amas d'autant plus considérables que le pouvoir agglutinatif du sérum de lapin immunisé est plus élevé.

C'est BORDET [5] qui le premier fit cette observation, réalisant ainsi *in vitro* le phénomène qu'avait réalisé PFEIFFER *in vivo*.

Son expérience avait été faite en faisant agir du *choléra-sérum* sur des vibrions cholériques. Il constata ainsi que la dégénérescence granuleuse et la dissolution des vibrions étaient précédées d'une réunion de microbes en amas et de leur immobilisation.

Ce phénomène d'agglutination a été des mieux étudié par WIDAL et l'on sait l'application pratique qu'il en a tiré pour l'établissement du *séro-diagnostic* de la fièvre typhoïde.

Depuis lors, la *réaction agglutinante* est couramment employée par tous les bactériologistes, soit pour la caractérisation d'une espèce microbienne, soit pour la détermination d'un état infectieux.

De ces faits il ressort que le *pouvoir agglutinant* du sérum des sujets *infectés* ou *vaccinés* serait dû — par *réaction de défense* de l'organisme — à une substance spéciale appelée *Agglutinine*.

Cette substance immobilise et réunit en amas les microbes qu'elle prépare à l'action désagrégeante complète des *Lysines*, ainsi que cela est démontré dans le phénomène de Pfeiffer.

C'est l'observation de ces faits et de leur application au diagnostic d'une infection, qui a fait pour WIDAL de la

Réaction agglutinante, une *Réaction d'infection*, établissant ainsi son caractère *spécifique*.

On a cependant reconnu que, dans un sérum immunisé contre une espèce microbienne déterminée, il pouvait se former, à côté de l'agglutinine spécifique — *prédominante et principale* — des *coagglutinines* ou agglutinines de groupe pouvant agir sur des espèces microbiennes voisines, et des *hétéroagglutinines* pouvant agir sur des espèces microbiennes différentes.

Quoique bien fondées, je n'entrerais pas dans le détail de ces conceptions et je rappellerai seulement — ainsi que je le disais dans l'« Introduction » de ce travail — que l'*Epreuve de Castellani* ou *Epreuve de saturation*, pour l'établissement de certains diagnostics différentiels, est née d'elles.

Caractères des agglutinines.

Par leurs caractères généraux, il est admis, par la plupart des auteurs, que les « agglutinines » se rapprochent des diastases et des colloïdes.

Leur action est manifestée surtout à la température de 37°; elle est beaucoup plus lente à la température ordinaire du laboratoire.

Elles résistent à la dessiccation et à la putréfaction.

Elles sont solubles dans l'eau et dans la glycérine et précipitables comme les enzymes par l'alcool *fort* ou les sels neutres à saturation.

Dans l'organisme vivant, elles n'existent pas seulement dans le sang, mais passent à travers les membranes vivantes et se retrouvent dans le lait, les urines, les sécrétions diverses.

B) PRÉCIPITINES.

Pour la mise en évidence des phénomènes obtenus par les *précipitines* rappelons la *réaction type* des précipitines ou *Réaction de Krauss* [20].

Dans un tube à essai — *Tube n° 1* — mélangeons 2 cc. de culture de bacille typhique *bien privée de microbes par filtration sur bougie*, et une ou plusieurs gouttes de *sérum antityphique*.

Dans un tube à essai — *Tube n° 2 (témoin)* — mélangeons 2 cc. de la même culture filtrée de bacille typhique et une ou plusieurs gouttes de *sérum normal*.

Le phénomène qui s'observe immédiatement est le suivant :

Dans le *Tube n° 1* apparaît un trouble fin ; puis, par repos, il se forme des flocons qui se réunissent et tombent petit à petit au fond du tube, le liquide surnageant s'éclaircit et devient limpide.

Dans le *Tube n° 2 (témoin)* on n'observe aucun changement, il ne se produit ni trouble, ni précipité.

La précipitation obtenue dans le *Tube n° 1* est due à la présence d'une substance dite *Précipitine* contenue dans l'antisérum.

Les précipitines ne sont pas spéciales aux sérums d'animaux vaccinés contre les bactéries ; elles prennent encore naissance dans le sérum des animaux traités par le sang, l'albumine et diverses humeurs d'espèces animales différentes.

Ainsi que le dit ARTHUS [1], les sérums doués de pouvoirs précipitants possèdent une double spécificité, qu'on peut considérer comme *chimique* et comme *zoologique*.

On a également signalé que des injections de *toxines* à un animal peuvent également produire des *précipitines* spécifiques dans le sérum du dit animal.

Le phénomène biologique de la *précipitation* a donc, comme celui de l'*agglutination*, une portée générale.

Comme chez ce dernier, il a été en outre démontré que sa spécificité n'était pas toujours absolue.

A côté de la précipitine prédominante et principale peuvent coexister des *coprécipitines* et des *hétéroprécipitines*.

Caractères des précipitines.

Les caractères généraux des *précipitines* sont moins connus que ceux des *agglutinines*.

Les précipitines sont détruites par la chaleur au-dessous de 100°; elles ne sont pas détruites par la dessiccation à basse température. Elles sont solubles dans l'eau et sont précipitées par l'alcool *fort* et les sels précipitant les globulines.

Ce sont là des propriétés d'enzymes, mais elles ne suffisent pas pour nous permettre de considérer les précipitines comme de véritables enzymes (ARTHUS [1]).

Leur température optima d'action est, comme pour les agglutinines, 37° C.

« Elles coexistent avec les agglutinines dans un anti-sérum. » (MACÉ [26], t. p. 143.)

C) RAPPORTS ENTRE LES AGGLUTININES ET LES PRÉCIPITINES. — LEUR MODE D'ACTION.

Les rapports existant entre les *précipitines* et les *agglutinines* ont fait l'objet d'études nombreuses. Nombreuses aussi sont les opinions émises à ce sujet, ainsi que celles qui tendent à donner une explication des phénomènes d'*agglutination* et de *précipitation*.

KRAUSS [20] est l'auteur de la conception qui rallie

le plus grand nombre de suffrages : la *Conception uniciste*.

AMIRADZIBI et KACZINSKI [2] ont soutenu également cette même façon de voir à la suite des polémiques élevées entre GRAEHTGENS et FUKUHARA : le premier pensant qu'il s'agit de deux propriétés très distinctes faciles à dissocier ; le deuxième se ralliant à la théorie de KRAUSS. Sur sept sérums spécifiques soumis à leur examen, il n'y en eut pas un seul qui ne fût à la fois agglutinant et précipitant.

Dans son Traité de bactériologie, MACÉ [26, t. I, p. 113] dit : « Entre les deux phénomènes il y a des connexions très intimes, le premier ne constituant en quelque sorte que la phase de début du second. »

Reprenant les idées de DUCLAUX [10] qui fait de l'agglutination *une coagulation*, NICOLLE [29 bis], dans sa théorie de l'immunité, réunit sous le vocable de *Coaguline* les « agglutinines » et les « précipitines », expliquant ainsi le rôle qui leur est dévolu, vis-à-vis de l'*Antigène*, laissant aux *Lysines* le soin d'opérer un rôle de destruction et de digestion.

Coagulines et *Lysines* constituent pour cet auteur les deux parties essentielles des *Anticorps*.

LOEWIT [24] est d'accord avec lui sur la formation d'un précipité dans l'agglutination, et montre, suivant la théorie de PALTAUF, que l'agglutination serait fonction de l'englobement mécanique des microbes dans les mailles d'un *coagulum* dû à la réaction de l'agglutinine du sérum sur la substance agglutinable — (*Agglutinogène de Joos*) — des corps microbiens.

Enfin Joos [13, 14, 15, 16] a démontré la nécessité absolue pour la production de ces phénomènes de la présence de chlorure de sodium. Ainsi que je le montre-

rai, cette notion importante a trouvé confirmation dans mes essais.

Tel est le problème créé par les phénomènes d'agglutination et de précipitation. Ainsi que je l'ai dit, il est loin d'être résolu. Il ne peut d'ailleurs en être autrement, puisqu'il est intimement lié au grand problème biologique de la « Vie. »

CHAPITRE II

Principe de la Typho-Uro-Réaction

Sa différence essentielle avec la méthode de Bormans
et Beniasch

Un organisme en état d'infection typhique charrie dans son courant sanguin des bacilles d'Eberth. Cet *antigène* par *réaction de défense* subit, au cours de l'infection, l'assaut d'un *anticorps*. Cet anticorps, formé d'une agglutinine, d'une précipitine et d'une bactériolysine, s'attaque à la *substance* même de l'antigène, à son *albumine constitutionnelle*, d'une entité chimique qui lui est propre.

Cette substance de l'antigène est donc formée d'éléments *agglutinables* et *précipitables* qui, arrivés au niveau du glomérule rénal, peuvent, *en partie*, le franchir par filtration incomplète avant d'avoir subi l'action digestive proprement dite des bactériolysines.

L'hypothèse d'une filtration rénale incomplète dans les cas d'infection éberthienne est étayée sur l'observation

fréquente de la présence d'éléments bactériens en voie d'agglutination dans l'urine des malades atteints de fièvre typhoïde, sur la rétention normale des chlorures, la présence presque constante d'albumine pathologique au point de vue chimique et de cylindres rénaux au point de vue microscopique.

Si donc ces substances « agglutinables » et « précipitables » de nature spécifique peuvent être contenues dans les urines de typhiques, il devient rationnel d'essayer *in vitro*, au point de vue « diagnostic », l'action d'un antiserum typhique sur ces substances.

Le bien-fondé de cette façon de voir a été confirmé par les essais entrepris dans ce sens au cours d'une petite épidémie de fièvre typhoïde qui a sévi dans notre région (Sahel Tunisien) durant le mois de juillet, août, septembre, octobre 1916.

La première observation qui m'a encouragé à poursuivre mes recherches dans la voie que je m'étais tracée, est la suivante :

26 août 1916. — Enfant Z... Georges, âgé de 5 ans, malade depuis le 15 août.

Le sang du malade a été examiné par moi le 23 août :

La séro-réaction de Widal était positive à 1 : 100.

L'observation urologique a été enregistrée comme suit :

Diazo-réaction d'Ehrlich	positive.
Réaction au permanganate	positive.
Chlorures (en NaCl)	0 gr. 72 p. 1000
Albumine pathologique	présence.
Pseudo-albumine	présence.

Examen cytologique du sédiment : Présence de cellules

rénales, de cylindres hyalins, de cylindres épithéliaux, de cylindres leucocytiques.—Leucocytes (polynucléaires).

Au point de vue bactériologique, j'ai été frappé par l'abondance des éléments bactériens (forme bacillaire prédominante) décelés au microscope.

Une goutte du culot urinaire, obtenu par centrifugation, a été déposée sur lame, desséchée, fixée à l'alcool-éther et colorée par la méthode de Gram.

Nous constatons à l'examen microscopique une grande quantité de bâtonnets ne prenant pas le Gram, accompagnés d'éléments micrococciens beaucoup moins nombreux prenant le Gram.

Le premier essai de Typho-uro-réaction a été effectué comme suit :

Dans un tube à essai (*Tube n° 1*) 15 cc. d'urine du malade ont été additionnés d'une *demi-goutte* de sérum agglutinant le bacille d'Eberth ayant pour titre 1 : 10.000.

Dans un deuxième tube à essai (*Tube n° 2*) il a été versé 15 cc. d'urine du malade sans addition d'anti-sérum = *Tube témoin*.

Dans un troisième tube à essai (*Tube n° 3*) 15 cc. d'urine d'*homme sain* ont été additionnés d'une *demi-goutte* de sérum agglutinant le bacille d'Eberth (T. = 1 : 10.000).

Abandonné à la température du laboratoire (+ 23°), l'essai s'est comporté comme suit :

Au bout d'une demi-heure on observe des granulations plus ou moins grandes dans le tube n°1. Bientôt ces granulations deviennent plus volumineuses et moins nombreuses : elles prennent l'aspect de flocons grumeleux de plus en plus denses qui gagnent le fond du tube. Au bout d'une heure et demie, ce tube laisse apparaître

dans sa partie inférieure *un dépôt très net*, le liquide sur-nageant est transparent et limpide.

L'examen microscopique opéré sur une goutte du dépôt ainsi obtenu laisse apparaître de gros amas bactériens formé de bacilles immobiles dont il est impossible de déterminer l'espèce.

Une autre goutte desséchée sur lame, fixée à l'alcool-éther et colorée par la méthode de Gram, laisse apparaître des amas volumineux de bacilles ne prenant pas le Gram associés à des éléments micrococciques prenant le Gram.

Les tubes n° 2 et n° 3 (*Tubes témoins*) restent identiques à eux-mêmes.

J'ai pu suivre ce malade pas à pas au cours de sa maladie. Son urine a été examinée chaque jour. L'essai de Typho-uro-réaction s'est maintenu durant 10 jours pour s'atténuer ensuite et disparaître le 10 septembre.

A la suite de ce premier essai, j'ai eu l'occasion, au cours de l'épidémie, d'examiner 32 urines de typhiques. *Le principe de ma méthode n'a été infirmé par aucune.*

En présence de la constance de cette réaction sur les urines d'individus atteints de la fièvre typhoïde, j'ai cherché à mesurer la sensibilité de ma méthode, à examiner l'action de la chaleur, des agents physico-chimiques, des antiseptiques, à étudier la variation de ma Typho-uro-réaction avec l'évolution de la maladie pour adopter enfin une technique simple et pratique qui servira de conclusion à mes recherches.

Mais, avant de commencer cette étude détaillée de ma réaction, je tiens à rapporter une autre méthode de diagnostic urologique — clinique — (d'ordre biologique)

de la fièvre typhoïde et qu'un examen superficiel pourrait faire confondre avec ma méthode.

« Quelques auteurs (*in* NICOLLE et P. REMENIGER [29] (Bormans, Beniasch) ont conseillé d'utiliser, pour le diagnostic de la typhoïde, les propriétés agglutinantes, non plus du sang, mais de l'urine.

» A 1 cc. d'urine on ajoute 2 cc. d'une culture jeune de bacille d'Eberth, et on porte à 37°. Au bout de 2 à 3 heures, on voit des grumeaux se former. Lorsque la réaction est étudiée dans ces conditions, l'urine n'a pas besoin d'avoir été recueillie purement.

» Pour rechercher l'agglutination à l'état naissant, on la prélèvera au contraire aseptiquement et on la mélangera à parties égales avec la culture, puis on portera à l'étuve pendant 24 heures.

» La réaction serait plus nette dans cette seconde épreuve. Toutefois les propriétés *agglutinantes* de l'urine sont fort inconstantes et l'urodiagnostic n'est pas entré dans la pratique. »

La différence essentielle entre la méthode de BORMANS et BENIASCH et ma méthode de Typho-uro-réaction consiste à envisager l'urine de typhique comme contenant des « agglutinines », alors que *le point de départ* de ma réaction consiste à envisager l'urine de typhique comme contenant des substances « précipito-agglutinables » sous l'influence d'un antisérum typhique.

Dans la méthode de BORMANS et BENIASCH, l'urine agirait à la manière de l'« antisérum »; dans ma méthode, cet « antisérum » est *additionné* à l'urine.

Les deux principes, comme l'on voit, ne sont pas seulement différents, mais sont tout à fait opposés.

S'il faut, d'autre part, en juger par les résultats obtenus dans quelques essais comparatifs que j'ai entrepris pour vérifier la méthode de BORMANS et BENIASCH, je dirai que les propriétés agglutinantes des urines de typhiques (propriétés signalées d'ailleurs à la page 37 de ce travail) n'ont jamais apparu, alors que ma réaction fournissait sur ces mêmes urines un résultat *positif* et *concluant*.

CHAPITRE III

Etude analytique de la Typho-Uro-Réaction

Mesure de la sensibilité de la méthode par rapport au sérum agglutinant

Pour l'exécution de mes essais, je me suis servi d'un sérum agglutinant, le bacille d'Eberth, ayant pour titre, comme dans l'essai initial, 1 : 10.000.

Ce titre représentant un *titre type*, j'ai opéré comme suit :

1° Dilution au cinquième dudit sérum agglutinant au moyen d'une solution physiologique de chlorure de sodium à 9 p. 1000 ;

2° Vingt centimètres cubes d'urine à examiner sont successivement mesurés dans *huit* tubes à essais ;

3° L'expérience est ensuite disposée de la façon suivante :

	Urine à examiner	Sérum agglutinant dilué au 1/5
Tube n° 1	20 cc.	+ 1 cc.
Tube n° 2	20 cc.	+ 0 cc. 75
Tube n° 3	20 cc.	+ 0 cc. 5
Tube n° 4	20 cc.	+ 0 cc. 4
Tube n° 5	20 cc.	+ 0 cc. 3
Tube n° 6	20 cc.	+ 0 cc. 2
Tube n° 7	20 cc.	+ 0 cc. 1
Tube n° 8	20 cc.	+ 0 cc. 00 = Tube témoin

Dans un *neuvième tube à essai* (*tube témoin*) 20 cc. d'urine d'homme sain ont été additionnés de 1 cc. de sérum agglutinant dilué au 1/5.

Résultats.

Abandonnés à la température du laboratoire (23° à 25° en moyenne), j'obtiens au bout de 6 à 21 heures, dans les tubes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, un dépôt floconneux dense, qui va en décroissant de 1 à 7.

Les Tubes témoins 8 et 9 restent identiques à eux-mêmes (PLANCHE I).

Interprétation des résultats.

Les Tubes n° 8 et n° 9 n'offrant pas de dépôt caractéristique, il est logique d'attribuer le dépôt constaté dans les Tubes 1 à 7 à un phénomène de *précipito-agglutination* obtenu sous l'influence de l'antisérum typhique. Il y a là un rapport de cause à effet de nature spécifique. De plus, l'intensité de cette précipito-agglutination semble elle-même être, *au bout d'un même temps*, en rapport avec la quantité d'antisérum introduite dans chaque tube.

D'autre part, en rapportant au titre initial de 1/10.000 la valeur du sérum agglutinant employé — qui est dilué dans le but de rendre plus facile les mesures et de donner à la réaction son maximum de sensibilité — on peut interpréter de la façon suivante la valeur des précipito-agglutinations obtenues :

Tube n° 1 :	Précipito-agglutination à	1 : 100
» n° 2 :	»	1 : 133
» n° 3 :	»	1 : 200
» n° 4 :	»	1 : 250
» n° 5 :	»	1 : 333
» n° 6 :	»	1 : 500
» n° 7 :	»	1 : 1.000

Action de la Température sur la Vitesse de la Typho-uro-réaction

Au cours de mes premiers essais, les tubes étaient abandonnés à la température du laboratoire (en moyenne 23°-25°). La lecture des résultats s'effectuait alors plusieurs heures (jusqu'à 24) après la mise en contact du sérum et de l'urine.

Voulant rendre mes essais plus rapides, il était intéressant de voir si, à une température plus élevée, la réaction n'était pas activée.

A cet effet, un thermostat a été réglé à 37°, ainsi que cela est fait pour la réaction de Widal.

Pour apprécier la vitesse de la réaction, je n'ai pas employé 7 tubes à essais, contenant chacun pour 20 cc. d'urine, des doses décroissantes d'antisérum. Cela était inutile, et l'essai a été simplement disposé comme suit en 3 tubes à essai :

Tube n° 1. 20 cc. d'urine de typhique + 0 cc. 5 de sérum agglutinant le bacille d'Eberth (T. = 1/2.000).

Tube n° 2. 20 cc. d'urine de typhique sans antisérum
= *Témoin.*

Tube n° 3. 20 cc. d'urine d'autre malade ou d'homme sain + 0 cc. 5 d'antisérum comme dans le Tube 1.

La réaction s'opérant à 37°, les résultats obtenus — au point de vue de la durée de l'essai — sont les suivants :

Urine Jeanne V... :

8 Mai	Durée de la réaction :	3 heures
9 Mai	»	2 heures
10 Mai	»	2 heures
11 Mai	»	1 heure
15 Mai	»	3 heures
18 Mai	»	3 heures
19 Mai	»	3 heures

Urine Marie J... :

8 Mai	Durée de la réaction :	3 heures
9 Mai	»	1 h. 1/2
10 Mai	»	2 heures
11 Mai	»	1/2 heure
14 Mai	»	2 heures
20 Mai	»	3 heures
23 Mai	»	3 h. 1/2

Urine Fernande D... :

26 Mai	Durée de la réaction :	20 minutes
27 Mai	»	1 heure

Urine Marie-Thérèse M... :

11 Mai	Durée de la réaction :	2 heures
26 Mai	»	2 h. 1/2

Comme l'on voit, la durée de la réaction est variable pour la lecture *sûre* des résultats :

La durée *minimum* étant 20 minutes.

La durée *maximum* étant 3 heures et demie.

De nombreux essais entrepris dans les mêmes conditions se sont maintenus au point de vue de la durée entre ces deux limites extrêmes.

D'autre part, il paraît intéressant de signaler qu'il résulte des observations faites sur les urines de certains malades que j'ai pu suivre presque journellement, qu'au point de vue de la vitesse, la réaction passe par un *minimum* pour décroître ensuite avec l'amélioration et la défervescence de la maladie.

Certains auteurs signalant que les agglutinines du sérum antityphique voient accroître leur action à la température de 55°, j'ai entrepris quelques essais à cette température, comparativement avec la température de 37°, pour me rendre compte si la Typho-uro-réaction gagnait ainsi en vitesse :

Le 18 mai 1917 :

Urine du n° 11. Salle des fiévreuses. *Maternité* :

La Typho-uro-réaction s'est effectuée presque identiquement aux deux températures (à 37° les résultats semblent cependant plus nets). *Durée de la réaction*, 3 heures.

Le 19 mai 1917 :

Urine du n° 13. Salle des fiévreuses. *Maternité* :

Même durée de la réaction dans les deux cas : 2 heures et demie.

Le 21 mai 1917 :

Urine du n° 18. Salle des fiévreuses. *Maternité* :

Même durée de la réaction dans les deux cas : 2 heures.

Il ne me paraît donc pas nécessaire d'opérer à la température de 55° : ce serait là une complication inutile.

Avec une étuve réglée à 37° — ce que l'on trouve couramment dans tous les laboratoires qui entretiennent des

cultures — l'essai, ainsi que je l'ai montré, est suffisamment rapide dans tous les cas pour l'interprétation exacte de la réaction.

Dans ce même ordre d'idées, il était intéressant d'étudier l'influence d'une ébullition préalable sur l'urine soumise ensuite à la Typho-uro-réaction.

Sur diverses urines de typhiques l'essai suivant a été entrepris :

Tube n° 1. 20 cc. *Urine non bouillie* + 0 cc. 5 anti-sérum typhique (T. agglutinatif 1/2.000).

Tube n° 2. 20 cc. *Urine non bouillie* sans addition d'antisérum = *Témoin*.

Tube n° 3. 20 cc. *Urine bouillie* + 0 cc. 5 anti-sérum typhique (T. agglutinatif 1/2.000).

Tube n° 4. 20 cc. *Urine bouillie* sans addition d'antisérum = *Témoin*.

La lecture des résultats fournit chaque fois :

Tube n° 1. Typho-uro-réaction positive.

Tube n° 2. Néant.

Tube n° 3. »

Tube n° 4. »

De ces observations on peut tirer la conclusion qu'à la température de l'ébullition, les substances précipito-agglutinables, sous l'action d'un anti-sérum typhique, contenues dans les urines de typhiques, sont *détruites*, la Typho-uro-réaction pratiquée sur ces urines devenant *négative*.

Influence des différents modes de filtration sur la Typho-uro-réaction

Mes premiers essais ont été toujours faits — quel que fût le degré de limpidité de l'urine à examiner — directement sur l'urine *après vive agitation*. Or, au cours de certaines Typho-uro-réactions, j'ai été gêné par le trouble naturel de quelques urines. Si l'essai comparatif avec les *Tubes témoins* permet, pour un œil exercé, de tirer une conclusion, il n'en est pas moins vrai que la réaction perd, par ce fait, de sa netteté. L'interprétation des résultats devient fastidieuse et peut être douteuse ou faussée.

D'autre part, voulant serrer de près le problème proprement dit de ma réaction, j'ai voulu me rendre compte, dans les phénomènes observés au cours de mes expériences sur de *nombreuses* urines de typhiques, de l'influence que pouvaient avoir les différents modes de *filtration* sur ces mêmes phénomènes.

Dans ce but, j'ai entrepris des essais en série sur des urines préalablement soumises au trois modes de *filtrations* suivantes :

- 1° *Filtration sur coton hydrophile.*
- 2° *Filtration sur papier filtre.*
- 3° *Filtration sur bougie (F.).*

Les résultats obtenus dans des conditions identiques d'expérience sont les suivants :

Après filtration : *Sur coton*, la Typho-uro-réaction est *positive*.

— *Sur papier filtre*, la Typho-uro-réaction est *négative*.

— *Sur bougie*, la Typho-uro-réaction est *négative*.

Les matériaux retenus par le papier filtre et la bougie ont été ensuite repris chacun à leur tour par 10 cc. de solution physiologique de NaCl à 9 p. 1.000.

Après agitation vive durant 5 minutes, j'obtiens un liquide uniformément opalescent, blanchâtre ou laiteux, ayant l'aspect d'une émulsion. Ce liquide est réparti dans deux petits tubes à essais, soit : 5 cc. dans chaque tube.

Le *Tube n° 1* est additionné d'une goutte d'antisérum typhique.

Le *Tube n° 2* est laissé tel que et sert de *témoin*.

L'essai est placé à l'étuve, et, au bout d'un temps variant entre 20 minutes et 1 heure, on observe :

Dans le *Tube n° 1* : Un dépôt floconneux dense au fond du tube. Le liquide surnageant est clair et limpide.

Dans le *Tube n° 2* : *Pas de dépôt*. Le liquide reste uniformément opalescent et laiteux.

La Typho-uro-réaction ainsi pratiquée est donc *positive*.

Comme terme de *contrôle*, des urines de *non typhiques* ont été filtrées et traitées de la même façon.

Les deux tubes restent ici identiques à eux-mêmes et la réaction pratiquée comme plus haut est *négative*.

Il résulte de ces essais :

1° Qu'une filtration au *coton hydrophile* d'une urine

trouble de typhique n'empêche pas la Typho-uro-réaction de se produire ;

2° Que la filtration *au papier* ou à la *bougie* arrête les substances qui, mises en contact avec l'antisérum, président à la Typho-uro-réaction. Papier filtre et bougie retiennent donc *quelque chose* : ce qui empêche la réaction de se produire.

Il y aurait donc lieu de croire — pour l'interprétation logique des faits — que nous n'avons pas affaire dans notre essai à une *agglutination* proprement dite seulement. J'aurais bien garde de le prétendre, et c'est pour cette raison que :

1° J'ai cru devoir faire précéder l'exposé de ma méthode par un aperçu sur la question des agglutinines et précipitines ;

2° J'ai caractérisé par le terme de *précipito-agglutination* le phénomène observé dans les urines à Typho-uro-réaction positive.

Si, comme le dit DUCLAUX [10], les phénomènes d'agglutination et de précipitation sous l'influence des agglutinines et des précipitines ne sont que des phénomènes de *coagulation*, nous pouvons interpréter les faits obtenus en disant que, sous l'effet combiné et concomitant des agglutinines et des précipitines contenues dans le sérum antityphique, les éléments *en suspension* ou *en fausse solution*, dans les urines de typhiques, se trouvent, pour ainsi dire, englués dans une gangue fondamentale — *et, elle, de nature spécifique* — agissant en quelque sorte à la manière d'un mordant, ou, mieux encore, englobés mécaniquement dans les mailles du « coagulum » obtenu dans la réaction.

Quelle que soit la valeur de l'explication — apparemment rationnelle — que j'essaie de donner sur la nature

d'un phénomène d'ordre biologique que la science moderne n'a pas éclairci, le *fait* n'en subsiste pas moins et j'ai cru devoir le noter.

Puisque l'ensemble de ces observations est né de la difficulté de la lecture des résultats sur certaines urines particulièrement troubles, je terminerai cette partie de mon travail en signalant, au point de vue exclusivement « technique », *qu'il suffit de laisser bien reposer les urines soumises à l'examen et d'opérer la Typho-uro-réaction sur la partie surnageante limpide.*

Les résultats obtenus ainsi sont nets et toujours concluants.

Influence de la Centrifugation sur la Typho-uro-réaction

La filtration séparant de l'urine les substances précipito-agglutinables, j'ai essayé de recueillir par centrifugation ces mêmes substances.

10 mai 1917. — Une urine de typhique (n° 13. Salle des fiévreuses. Maternité) à Typho-uro-réaction positive par la technique habituelle a été soumise aux différents traitements suivants :

a) Centrifugation pendant 15 minutes de 150 cc. d'urine préalablement agitée.

b) Le culot obtenu est divisé en deux parties :

1^{re} partie : La première partie est additionnée de 20 cc. de solution physiologique de NaCl à 9 p. 1.000. Agitation vive durant 5 minutes pour émulsionner.

2^e partie : La 2^e partie est additionnée de 20 cc. d'eau peptonée s. l. f. :

Peptone.....	2 gr.
NaCl.....	0 gr. 50
H ² O.....	100 gr.

Agitation vive durant 5 minutes pour émulsionner.

c) L'expérience a été ensuite disposée comme suit :

	Antisérum Typhique agglutinant à 1/2.000
Tube n° 1, 10 cc. Emulsion du Dépôt dans solution de NaCl à 9 p. 1000.	+ 0 cc. 5
Tube n° 2, 10 cc. Emulsion du dépôt dans solution de NaCl à 9 p. 1000.	+ 0 cc. 00 = <i>Témoin</i>
Tube n° 3, 10 cc. Solution de NaCl à 9 p. 1000 <i>pure</i> ,	+ 0 cc. 5 = <i>Témoin</i>
Tube n° 4, 10 cc. Emulsion du dépôt dans eau peptonée	+ 0 cc. 5
Tube n° 5, 10 cc. Emulsion du dépôt dans eau peptonée	+ 0 cc. 00 = <i>Témoin</i>
Tube n° 6, 10 cc. Eau peptonée pure. . . .	+ 0 cc. 5 = <i>Témoin</i>
Tube n° 7, 20 cc. Urine centrifugée. . . .	+ 0 cc. 5
Tube n° 8, 20 cc. Urine centrifugée. . . .	+ 0 cc. 00 = <i>Témoin</i>

Après un séjour de 20 minutes à l'étuve à 37°, le résultat suivant peut être lu :

- Tube n° 1. Typho-uro-réaction *positive nette*.
- Tube n° 2. Néant
- Tube n° 3. »
- Tube n° 4. »
- Tube n° 5. »
- Tube n° 6. »
- Tube n° 7. »
- Tube n° 8. »

Après un séjour d'une heure et demie : Confirmation du résultat précédent pour les tubes 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Tube n° 7 : Typho-uro-réaction *positive faible*.

Tube n° 8 : Néant, comme précédemment.

11 mai 1917. — J'ai repris mes essais sur trois nouvelles urines de typhiques (n°s 11, 18, 19, salle des fiévreuses, Maternité) à Typho-uro-réaction positive suivant

la technique habituelle pratiquée directement sur chaque urine.

Chacune de ces urines a été traitée comme suit :

1° Centrifugation pendant 15 minutes de deux tubes contenant chacun 25 cc. de la même urine préalablement agitée pour répartir uniformément les substances en suspension.

2° Reprise de chacun des culots par 5 cc. de solution physiologique de NaCl à 9 p. 1000.

3° Agitation vive pendant 5 minutes de chacune des parties de notre traitement pour bien émulsionner. Chacune de ces parties est versée dans un petit tube à essai.

4° Le *Tube n° 1* est additionné de 11 gouttes de sérum agglutinant le bacille d'Eberth (T. = 1 : 2.000).

Le *Tube n° 2* est laissé tel que et sert de *témoin*.

5° Les deux tubes sont placés à l'étuve à 37° pendant une demi-heure.

Les trois urines ainsi traitées ont toutes donné un résultat positif très net, c'est-à-dire :

1° Dépôt floconneux, et liquide surnageant limpide dans le tube n° 1 ;

2° *Pas de dépôt*. Liquide uniformément opalescent ou trouble dans le Tube n° 2.

En suivant le « *modus operandi* » que je viens de décrire sur le culot de ces urines obtenu par centrifugation et traité non plus avec une solution physiologique de NaCl comme véhicule, mais avec de l'eau distillée, la Typho-uro-réaction a été négative (Voir page 66 : influence du chloruré de sodium).

La Typho-uro-réaction a été pratiquée en même temps sur chacune de ces urines centrifugées (urine limpide surnageant le dépôt (Tubes n° 7 et 8, p. 60) ; celles-ci

ont réagi positivement *mais faiblement* après 3 heures de séjour à l'étuve à 37°.

Comme terme de contrôle j'ai introduit le traitement du culot d'une urine d'homme sain, obtenu par centrifugation dans les mêmes conditions opératoires que plus haut.

La réaction est négative : les deux tubes (l'un *avec* et l'autre *sans* addition de sérum agglutinant) sont restés identiques l'un à l'autre.

Ces essais m'avaient paru concluants lorsque, quelque temps après (*le 29 mai 1917*), en opérant sur une nouvelle urine de typhique à Typho-uro-réaction nettement positive, je me suis rendu compte que la Typho-uro-réaction opérée sur le culot obtenu par centrifugation de cette même urine et suivant le « *modus operandi* » indiqué plus haut ne fournissait pas le résultat que j'attendais. D'autre part l'*urine centrifugée* donnait, elle, une Typho-uro-réaction *positive nette* après une heure de séjour à l'étuve à 37°.

Ce résultat étant en discordance avec les résultats antérieurs, j'ai pensé que le problème pouvait — peut-être — être ramené à une question de *densité* : dans certaines urines, les éléments précipito-agglutinables, étant de densité inférieure ou égale au liquide qui les tenait en suspension, ne pouvaient pas être séparés par centrifugation.

A cet effet, l'urine provenant de la même malade a été reprise le surlendemain (*31 mai*) et traitée comme suit (*la densité de cette urine étant de 1019,3 à 15° C.*) :

I. — 100 cc. d'urine sont additionnés, dans le but d'abaisser cette densité, de 50 cc. d'alcool à 50° et centrifugés par fractions de 50 cc. au centrifugeur électrique durant 15 minutes.

Le culot obtenu a été émulsionné dans 10 cc. de solution physiologique de NaCl à 9 p. 1000. Cette émulsion est divisée en deux petits tubes à essai.

Dans le Tube n° 1 j'ai introduit II gouttes d'antisérum. Le deuxième tube sert de *témoin*.

Résultats : Après un séjour d'un quart d'heure à l'étuve à 37°, le liquide du Tube témoin restant identique à lui-même, le *Tube n° 1* se présente avec des grumeaux plus ou moins volumineux dans la masse du liquide. Ces grumeaux gagnent le fond du tube et le liquide surnageant est clair. 35 minutes après, l'essai est terminé : dans le Tube n° 1 la Typho-uro-réaction est *positive nette*.

II. — 100 cc. d'urine ($D = 1019,3$ à 15°) ont été centrifugés par fractions de 50 cc. et le culot obtenu par centrifugation a été traité comme en I.

Résultats : Typho-uro-réaction *douteuse* après un séjour de 6 heures à l'étuve à 37°.

Poursuivant mes recherches sur cette question, *le lendemain*, l'urine provenant de la même malade a été reprise encore une fois. Sa densité est de 1021,1 à 15° C.

300 cc. de cette urine ont été divisés en trois parties :

I. — 100 cc. d'urine ont été additionnés de la q. s. d'alcool à 50° pour abaisser la densité à 1.000.

a) Centrifugation comme ci-dessus pendant 15 minutes par fractions de 50 cc.

b) Traitement du culot par 10 cc. de solution physiologique de NaCl à 9 p. 1000. Agitation vive pendant 5 minutes et division en deux parties :

Tube n° 1 : 5 cc. d'émulsion ainsi obtenue + II gouttes d'antisérum typhique.

Tube n° 2 : 5 cc. d'émulsion ainsi obtenue = témoin.

c) Après une heure de séjour à l'étuve à 37°, la lec-

ture des résultats fournit une Typho-uro-réaction *positive nette*.

II. — 100 cc. d'urine ont été additionnés de la q. s. d'eau distillée pour abaisser la densité initiale à 1,010.

a) Centrifugation comme en I.

b) Traitement du culot obtenu comme en I.

c) Lecture des résultats :

Après une heure de séjour à l'étuve à 37° : *Néant*.

Après trois heures de séjour à l'étuve à 37° : *Typho-uro-réaction faible*.

Après une nuit de séjour à l'étuve à 37° : *Typho-uro-réaction positive nette*.

III. — 100 cc. d'urine laissés à la densité initiale (1021,1 à 15° C.) ont été :

a) Centrifugés comme en I et II.

b) Le culot a été traité comme en I et II.

c) Typho-uro-réaction négative, même après une nuit d'abandon à l'étude à 37°.

De l'ensemble de ces essais — que j'ai tenu à rapporter en détail — il ressort donc que l'abaissement de la densité joue un rôle d'une certaine importance pour l'obtention, après centrifugation *dans le culot urinaire*, des matériaux précipito-agglutinables contenus dans certaines urines de typhiques.

Les résultats obtenus sans abaisser au préalable cette densité peuvent être inconstants, puisque, comme je viens de le montrer, les urines de typhiques à Typho-uro-réaction positive — *par essai direct* — ont donné une fois centrifugées des résultats différents :

1° Si, par traitement du culot urinaire, le Typho-uro-réaction est rapide et positive, l'urine centrifugée — parfaitement limpide, obtenue par décantation — donne une Typho-uro-réaction faible ;

2° Si, par traitement du culot urinaire, la Typho-uro-réaction est douteuse, lente ou négative, l'urine centrifugée — parfaitement limpide, obtenue par décantation — donne une Typho-uro-réaction nettement positive.

Néanmoins dans la pratique on ne saurait conseiller l'emploi de la centrifugation pour séparer les substances précipito - agglutinables dans le but d'augmenter la sensibilité de la Typho-uro-réaction.

Influence des agents chimiques sur la Typho-uro-réaction

(Chlorure de sodium. — Antiseptiques)

Récolte des Urines

CHLORURE DE SODIUM.

Joos [13, 14, 15, 16] ayant, ainsi que je l'ai dit, démontré la nécessité absolue pour la production des phénomènes d'agglutination de la présence du chlorure de sodium, nous avons tenu à nous rendre compte du rôle que pouvait jouer ce corps dans la production de notre Typho-uro-réaction sur les urines de typhiques.

C'est là une question d'autant plus intéressante qu'un des caractères urologiques essentiels de la fièvre typhoïde est l'abaissement du taux des chlorures urinaires — cet abaissement pouvant aller dans certains cas particulièrement graves jusqu'à l'achlorurie — ainsi que je l'ai moi-même maintes fois observé, et que le relèvement de ce taux — *la décharge chlorurique*, ainsi que cela est appelé — est un signe pathognomonique de l'amélioration du malade et de son entrée en convalescence.

Je rapporterai ici *quatre essais types*, qui synthétiseront en quelque sorte mes recherches sur cette question et qui rendront parfaitement compte du rôle joué par le chlorure de sodium dans l'obtention de la Typho-uro-réaction sur les urines de typhiques.

I. — *24 mai 1917.* — Urine de D... Fernande. Typhique. Maternité. Salle des fiévreuses.

Chlorures : 2,1 p. 1.000 (en NaCl).

Sur une partie de l'urine à examiner, j'ai amené le taux des chlorures à 10 p. 1000, par addition d'une quantité aliquote de chlorure de sodium.

J'ai ensuite opéré l'essai comparatif suivant :

Tube n° 1 : 20 cc. d'urine sans addition de NaCl + 0 cc. 5 de sérum agglutinant le B. d'Eberth. $T = 1 : 2.000$.

Tube n° 2 : 20 cc. d'urine sans addition de NaCl (sans addition d'antisérum) = *Témoin*.

Tube n° 3 : 20 cc. d'urine *additionnée de NaCl* + 0 cc. 5 de sérum agglutinant le B. d'Eberth. $T = 1 : 2.000$.

Tube n° 4 : 20 cc. d'urine *additionnée de NaCl* (sans addition d'antisérum) = *Témoin*.

Les 4 tubes à essais ont été placés en même temps à l'étuve réglée à 37°.

Résultats :

Après 20 minutes de séjour à l'étuve les résultats suivants sont obtenus :

Tube n° 1 : *La réaction commence* : formation, comparativement au Tube n° 2, de petits grumeaux dans toute la masse de l'urine.

Tube n° 2 : *Néant*.

Tube n° 3 : *Réaction nette*. Précipito-agglutination marquée par la formation d'un dépôt floconneux, dans

le fond du tube. Dans la partie supérieure du tube le liquide est transparent.

Tube n° 4 : *Néant.*

Après 3 heures de séjour à l'étuve la réaction est terminée dans le Tube n° 1.

Dans cet essai l'écart de vitesse de la réaction entre le Tube n° 3 et le Tube n° 1 est de 2 h. 40.

II. — 18 mai 1917. — Urine du malade N° 19. Typhique. Salle Castan. Hôpital Suburbain.

Chlorures : 5,55 p. 1.000 (en NaCl).

L'essai *comparatif* de Typho-uro-réaction, pratiqué suivant le « *modus operandi* » décrit plus haut, fournit les *résultats suivants* :

1° *Sur urine additionnée de NaCl* de façon à amener le taux des chlorures à 10 p. 1.000 :

Typho-uro-réaction positive nette en une heure.

2° *Sur urine non additionnée de NaCl :*

La réaction — *positive* — n'est terminée *qu'après 2 heures et demie.*

Dans cet essai l'écart de vitesse de la réaction entre le Tube n° 3 et le Tube n° 1 est de 1 heure et demie.

III. — 30 mai 1917. — Urine du N° 5. Typhique. Salle des fiévreuses. Maternité.

Chlorures : 6,8 p. 1.000 (en NaCl)

L'essai *comparatif* de Typho-uro-réaction, pratiqué suivant le « *modus operandi* » décrit dans l'essai I, fournit les *résultats suivants* :

1° *Sur urine additionnée de NaCl*, le taux des chlorures étant ainsi amené à 10 p. 1.000.

Typho-uro-réaction positive nette en une heure.

2° *Sur urine non additionnée de NaCl.*

Typho-uro-réaction positive après deux heures.

Dans cet essai l'écart de vitesse de la réaction entre le Tube n° 3 et le Tube n° 1 est de une heure.

IV. — 19 mai 1917. — Urine du N° 19. Typhique. Salle Castan. Hôpital Suburbain.

Chlorures : 7,8 p. 1.000 (en NaCl)

L'essai *comparatif* de Typho-uro-réaction, pratiqué suivant le « *modus operandi* » décrit dans l'essai I, fournit le *résultat* suivant :

Aucune différence n'est notée, sur la vitesse ou la netteté de la réaction, entre l'urine additionnée de NaCl (le taux des chlorures étant amené à 10 p. 1.000) et l'urine non additionnée de NaCl.

Dans les Tubes n° 1 et n° 3, les résultats — *positifs* — sont sensiblement identiques.

La durée de l'essai a été de 3 heures.

De ces opérations on peut tirer les *conclusions* suivantes :

1° Le chlorure de sodium a *une* action *favorisante* sur l'obtention de la Typho-uro-réaction dans les urines de typhiques.

2° L'addition de NaCl, dans les urines de typhiques pauvres en chlorures, *active* la réaction et ce d'autant plus que l'*hypochlorurie* est accentuée.

3° Il paraît y avoir *un* *taux* *limite* des chlorures urinaires *au-dessus duquel* l'essai ne saurait gagner ni en intensité ni en vitesse : ce taux limite semble être compris entre 7 et 8 grammes par litre.

ANTISEPTIQUES.

Pour étudier l'influence des antiseptiques sur la production de la Typho-uro-réaction dans les urines de typhiques, il a été remis aux malades, dont je devais

examiner l'urine, *deux bocaux* : l'un renfermant l'antiseptique, l'autre sans antiseptique. Le malade, durant les 24 heures que dure la récolte des urines, répartit chaque miction urinaire entre les deux bocaux.

1° Thymol.

Quelques cristaux sont placés au fond d'un des bocaux servant à recueillir les urines à examiner.

a) Urines de malades en pleine infection éberthienne.

La Typho-uro-réaction est positive mais quelque peu ralentie dans l'urine récoltée sur thymol. Elle reste cependant *nette*.

b) Urines des malades au moment de la défervescence.

La Typho-uro-réaction, dont la vitesse est déjà atténuée *sur l'urine non prélevée en présence de l'antiseptique*, se trouve encore sérieusement *ralentie* et sa netteté est également *affaiblie*.

2° Chloroforme.

Quelques centimètres cubes sont placés au fond d'un des bocaux servant à récolter l'urine à examiner.

Les résultats comparatifs obtenus soit avec des urines à Typho-uro-réaction rapide (20 minutes), soit avec des urines à réaction plus lente, m'ont permis de constater que le chloroforme avait pour effet *d'atténuer* et *la vitesse et la netteté* de la Typho-uro-réaction sur ces mêmes urines.

3° Cyanure de mercure.

Quelques centigrammes dissous dans l'eau distillée sont placés au fond d'un des deux bocaux servant à récolter l'urine à examiner.

Tandis que, sur la partie des urines *non prélevée en présence de cet antiseptique*, la Typho-uro-réaction a été positive, dans tous les cas : l'action du cyanure de mer-

cure a empêché la réaction de se produire sur la partie correspondante de ces mêmes urines, récoltée en présence de cet antiseptique.

RÉCOLTE DES URINES

Comme suite à ces résultats, il me semble devoir indiquer ici de quelle façon doit se faire la récolte des urines sur lesquelles on doit pratiquer la Typho-uro-réaction :

1° L'infection typhique étant toujours accompagnée d'une *oligurie* plus ou moins marquée, il convient de recueillir les urines des 24 heures ;

2° Ces urines doivent être récoltées dans un bocal ad hoc, *très propre* et copieusement rincé à l'eau bouillante ;

3° Après chaque miction urinaire le bocal doit être soigneusement recouvert, pour diminuer les chances d'altération ;

4° A la saison chaude, le bocal ainsi recouvert et servant à recueillir l'urine à examiner sera placé dans un endroit très frais ou mieux encore sera entouré de linges mouillés ;

5° En général et autant que possible il faudra éviter l'addition d'antiseptiques.

En dehors des conclusions pratiques qui découlent de tous les essais que je viens de décrire, il semble résulter que la substance précipito-agglutinable intervenant dans la Typho-uro-réaction se trouve non pas en dissolution mais en suspension dans l'urine, ou tout au moins à l'état de fausse solution comme se présentent d'ordinaire les substances colloïdales.

C'est ainsi qu'en saturant par le sulfate d'ammoniaque une urine de typhique à Typho-uro-réaction positive, il se forme un précipité floconneux abondant. L'urine limpide recueillie par décantation est inactive vis-à-vis du sérum antityphique. Mais il ne faut pas perdre de vue que le sulfate d'ammoniaque entraîne toutes les substances protéiques (à l'exclusion des peptones) contenues dans l'urine : ce qui permet d'envisager comme possible la fixation sur une trame albuminoïde des substances précipito-agglutinables qui assurent le mécanisme de ma Typho-uro-réaction.

A quel moment « apparaît » et à quel moment « disparaît » la Typho-uro-réaction dans les urines de typhiques ?

1° La question — très importante — de savoir à quel moment apparaît la Typho-uro-réaction dans les urines de typhiques a particulièrement attiré mon attention. Au cours de l'épidémie qui a donné naissance à mes premiers essais, la Typho-uro-réaction a apparu dès le 1^{er} septénaire de la maladie. D'autre part, les résultats obtenus, quant à la précocité de ce mode de diagnostic, comparativement à d'autres procédés couramment employés, sont également satisfaisants. Je rapporterai, à ce sujet, quatre essais qui me paraissent intéressants :

1. — Hôpital Suburbain, salle Castan, n° 19.

Le malade est entré à l'hôpital le 4 mai. Le diagnostic clinique est : « Dothiésentérie douteuse ».

Le 7 mai : La Typho-uro-réaction est négative.

L'iodo-réaction est négative.

La diazo-réaction est négative.

Le 11 mai : Apparaissent les « taches rosées », cliniquement le diagnostic est confirmé.

Le même jour : La Typho-uro-réaction est positive.

L'iodo-réaction est positive.

La diazo-réaction reste négative.

II. — Maternité. Salle des fiévreuses, n° 11.

La malade entre à l'hôpital le 5 mai 1917.

Le 8 mai : La *séro-réaction* est *négative*.

La Typho-uro-réaction est positive.

L'iodo-réaction est positive.

La diazo-réaction est faiblement positive.

III. — Maternité. Salle des fiévreuses, n° 13.

La malade entre à l'hôpital le 6 mai 1917.

Le 8 mai : La *séro-réaction* est *négative*.

La Typho-uro-réaction est positive.

L'iodo-réaction est positive.

La diazo-réaction est négative.

La séro-réaction est positive le 10 mai seulement, confirmant, enfin, le diagnostic clinique et le diagnostic urologique.

IV. — Maternité. Salle des fiévreuses, n° 19.

La malade est entrée à l'hôpital le 5 mai 1917.

Le 8 mai : La *séro-réaction* est *négative*.

La Typho-uro-réaction est positive.

L'iodo-réaction est positive.

La diazo-réaction est négative.

Il résulte de ces observations que la Typho-uro-réaction apparaît en même temps que l'iodo-réaction, devant certaines fois, non seulement la diazo-réaction, mais encore la séro-réaction de Widal.

2° *A quel moment disparaît la Typho-urô-réaction dans les urines de typhiques ?*

Ainsi que je l'ai dit (page 53) la Typho-uro-réaction

décroît en vitesse et en intensité avec la défervescence de la maladie. Les malades *guéris* ne la donnent plus, et c'est là un fait intéressant si l'on songe que le sang des typhiques continue à conserver, encore *quelques mois* après la guérison des malades, un pouvoir agglutinatif vis-à-vis des bacilles d'Eberth.

Il est donc permis de dire que la Typho-uro-réaction n'apparaît que chez les *typhiques* et non chez *ceux qui l'ont été*. On voit, au point de vue de l'utilisation des méthodes de laboratoire et de leur application à la clinique, quel intérêt peut avoir une pareille observation.

CHAPITRE IV

Technique pratique de la Typho-uro-réaction

De ces observations générales et comme *conclusion* — tant des essais précités que des essais nombreux effectués par ailleurs et dont il eût été fastidieux et inutile de rapporter la longue liste — la *Technique* exacte et définitive de ma Typho-uro-réaction doit être précisée de la façon suivante :

1° L'urine est récoltée comme il est dit p. 71;

2° Doser les chlorures urinaires. Si le taux des chlorures exprimé en NaCl est inférieur à 8 grammes par litre, ajouter à un volume déterminé d'urine à examiner la partie aliquote de NaCl nécessaire pour amener le taux des chlorures à cette teneur limite;

3° Si l'urine est limpide, opérer directement; si elle est trouble, la laisser reposer et utiliser la partie limpide surnageant le dépôt formé par repos;

4° Suivant le cas :

a) *Veut-on exécuter un essai rapide susceptible de fournir une indication ?*

Disposer l'essai comme suit :

Trois tubes à essai sont nécessaires :

Tube n° 1. 20 cc. d'urine à examiner + 0 cc. 5 de sérum agglutinant le b. typhique. T. : 1/2000.

Tube n° 2. 20 cc. d'urine à examiner sans addition d'antisérum = *Témoin*.

Tube n° 3. 20 cc. d'urine d'homme sain + 0 cc. 5 de sérum agglutinant le b. typhique. T. : 1/2000.

Si l'essai est positif, le *Tube n° 1* présentera, après un séjour ne dépassant pas 3 à 4 heures à l'étuve à 37°, un dépôt floconneux caractéristique, les tubes 2 et 3 (*Tubes témoins*) restant identiques à eux-mêmes (PLANCHE II).

b) *Veut-on mesurer la sensibilité de la réaction et fournir un résultat plus détaillé ?*

Disposer l'essai dans 9 tubes à essai, suivant le « *modus operandi* » indiqué page 49.

Si l'essai est positif, en opérant à la température de 37°, on obtiendra — après un séjour à l'étuve ne dépassant pas 3 à 4 heures — un dépôt floconneux, dense, qui ira en décroissant de 1 à 7 (PLANCHE I).

L'interprétation des résultats se fera comme il est dit à la page 49.

Les antisérums que j'ai employés provenaient soit de l'Institut sérothérapique de Milan, dirigé par le Prof. Golgi, soit de l'Institut de Biologie de Montpellier, et obligeamment cédés par M. le Prof. Lagriffoul, soit enfin de l'Institut Pasteur, de Paris.

Les résultats obtenus ont toujours été identiques.

Il paraît donc établi que tous les sérums antityphiques

peuvent être utilisés quelle que soit leur provenance. Le titre agglutinatif habituel d'un bon sérum étant de 1:10.000, c'est à ce *titre type* initial que seront rapportés les résultats obtenus.

De plus, un sérum, même légèrement altéré, fournit des résultats concluants: ce qui peut être intéressant dans la pratique journalière et ce qui, d'autre part, est en rapport avec les propriétés connues des agglutinines (Voir page 37).

CHAPITRE V

Contrôle de la spécificité de la Typho-uro-réaction

I. — Action des divers antisérums sur les urines typhiques

Dans le but de contrôler la spécificité des substances précipito-agglutinables, sous l'influence d'un antisérum typhique dans l'obtention de ma réaction diagnostique sur les urines de typhiques, j'ai pratiqué à de nombreuses reprises l'essai suivant :

Urine
de typhique

Tube n° 1	20 cc.	+	0 cc. 5 de sérum agglutinant le bacille d'Eberth. T. 1/2.000.
Tube n° 2	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antidysentérique.
Tube n° 3	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antiméningococ- cique.
Tube n° 4	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antistreptococci- que.
Tube n° 5	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antidiphthérique.
Tube n° 6	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antipesteux.
Tube n° 7	20 cc.	+	0 cc. 5 sérum antivenimeux.
Tube n° 8	20 cc.		sans addition d'antisérum (<i>Témoin</i>).

Cet essai répété sur diverses urines de typhiques fournit le résultat suivant :

Après un même temps de séjour à l'étuve à 37°, seul le tube n° 1 présente une Typho-uro-réaction positive.

Les autres tubes restent identiques au tube témoin.

La Typho-uro-réaction est donc bien *spécifique*.

II. - Essais de Typho-uro-réaction sur les urines de malades divers « non typhiques ».

Pour compléter mon étude sur le contrôle de la spécificité de la Typho-uro-réaction, j'ai cru qu'il était intéressant — dans les mêmes conditions de prélèvement et dans les mêmes conditions opératoires — d'essayer ma réaction sur des urines de malades divers.

Ainsi que cela a été fait pour les urines de typhiques, j'ai, dans toutes ces observations, simultanément essayé l'*Iodo-réaction*. Il m'a paru intéressant d'apporter ainsi une contribution à l'étude d'une réaction récente, dont l'application, pour le diagnostic urologique — *chimique* — de la fièvre typhoïde, mérite la plus large confiance.

1° Tuberculeux.

OBSERVATION I : 9 mai 1917. — Maternité. Salle des fiévreux, n° 7 bis. Claire S..., 21 ans.

Au point de vue clinique : Cavernes, période de ramollissement.

L'examen bactériologique décèle la présence de bacilles de Koch dans les crachats.

Iodo-réaction..... Nettement positive.

Typho-uro-réaction.... Faiblement positive.

OBSERVATION II : 9 mai 1917. Maternité, Salle des fiévreuses, n° 15. Virginie Ch..., 27 ans. Cavernes, hémoptysies.

Iodo-réaction..... Nettement positive.

Typho-uro-réaction.... Faiblement positive.

OBSERVATION III : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Nouvelle, n° 1.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction.... Négative.

OBSERVATION IV : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Nouvelle, n° 2.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction.... Négative.

OBSERVATION V : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Nouvelle, n° 3.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction.... Négative.

OBSERVATION VI : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Nouvelle, n° 4.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction.... Négative.

OBSERVATION VII : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain, Salle Nouvelle, n° 5. Hémoptysies.

Iodo-réaction..... Nettement positive.

Typho-uro-réaction.... Douteuse.

OBSERVATION VIII : 11 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Nouvelle, n° 6. Hémoptysies.

Iodo-rédaction..... Nettement positive.

Typho-uro-réaction.... Douteuse.

De ces observations sur les urines de tuberculeux il résulte :

1° Qu'à une Iodo-réaction *négative* correspond une Typho-uro-réaction *négative* ;

2° Qu'à une Iodo-réaction *positive* (donc à *pronostic* sombre et à infection bacillaire aiguë) correspond une Typho-uro-réaction *faible* ou *douteuse*.

La constatation de ce fait — loin d'être étrange — confirme bien les observations rapportées, ces derniers temps, par divers auteurs, sur le pouvoir agglutinant de certains sérums de tuberculeux à l'égard du bacille d'Eberth.

ERNST KRENCKER [21] signale en effet avoir trouvé dans 26 cas de tuberculose une agglutination possible 6 fois pour le bacille d'Eberth et 1 fois pour les bacilles paratyphiques α et β : l'autopsie ayant confirmé dans 13 cas le diagnostic de tuberculose. Plus récemment encore, ARMENGAUD [3] rapporte un cas de séro-diagnostic positif à 1/50 à l'égard du bacille typhique alors que le malade était atteint de tuberculose miliaire, comme le montra l'autopsie.

Les quelques observations urologiques que je rapporte entrent dans le cadre des dernières opinions émises sur la similitude réactionnelle, *dans certains cas*, des humeurs typhiques et des humeurs tuberculeuses.

Par ce fait, loin d'être atténuée, la valeur *scientifique* de ma méthode se trouve au contraire accrue.

2. Cancéreux.

OBSERVATION 1: 12 mai 1917. Hôpital Suburbain. Salle Paulet, n° 14. *Néoplasme du sein*.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION II : 12 mai 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Paulet, n° 33. *Cancer*.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION III : 12 mai 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Bouisson, n° 32. *Cancer du foie*.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION IV : 16 mai 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Paulet, n° 34. *Néoplasme du rectum*.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION V : 16 mai 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Paulet, n° 1. *Cancer*.

Typho-uro-réaction..... Négative.

Ainsi que je l'ai dit (page 31) : dans *tous ces cas*
l'iodo-réaction a été positive.

3° Néphritiques.

OBSERVATION I : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Fouquet, n° 16.

Albumine pathologique : 0,47 par litre.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION II : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Fouquet, n° 18.

Albumine pathologique : 0,125 par litre.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION III : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain.
Salle Fouquet, n° 20.

Albumine pathologique : 0,062 par litre.

Iodo-réaction..... Négative.

Typho-uro-réaction..... Négative.

OBSERVATION IV : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain. Salle Fouquet, n° 21.

Albumine pathologique : 0,12 par litre
Iodo-réaction..... Négative
Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION V : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain, Salle Fouquet, n° 23.

Albumine pathologique : 0,05 par litre
Iodo-réaction..... Négative
Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION VI : 8 juin 1917. Hôpital Suburbain. Salle Fouquet, n° 27.

Albumine pathologique : 0,2 par litre
Iodo-réaction..... Négative
Typho-uro-réaction..... Négative

Par ces observations, il est intéressant de noter que l'albumine pathologique — chimiquement définie — existant presque toujours dans les urines de typhiques et que l'on aurait pu incriminer comme étant la seule cause déterminante des phénomènes de précipito-agglutination obtenus en pratiquant l'essai de la typho-uro-réaction sur les urines de typhiques, n'a aucune influence — par elle-même — sur la production de ma réaction.

Ce résultat paraît important et concluant.

4° Malades divers.

OBSERVATION I : 9 mai. Maternité. Salle des fiévreuses, n° 21 bis : Rhumatismes articulaires aigus.

Iodo-réaction..... Négative
Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION II : 10 mai. Maternité. Salle des fiévreuses, n° 21. Empoisonnement par le permanganate de potasse.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION III : 15 mai. Hôpital Suburbain. Salle Paulet, n° 9 : Abscess appendiculaire.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION IV : 15 mai. Hôpital Suburbain. Salle Paulet, n° 25 : Kyste de l'ovaire.

Iodo-réaction Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATIONS V, VI, VII, VIII, IX : 18 mai. Hôpital Suburbain. Salle Joffre, nos 1, 2 bis, 4, 6, 12 : Rougeole.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION X : 20 mai. Hôpital Suburbain. Salle Joffre, n° 8 : Scarlatine.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATION XI : 20 mai. Hôpital Suburbain. Salle Velpeau, n° 11 : Oreillons.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction..... Négative

OBSERVATIONS XII, XIII : 22 mai. Hôpital Suburbain. Salle Astruc, nos 3, 12 : Erysipèle.

Iodo-réaction..... Négative

Typho-uro-réaction.. Négative

OBSERVATION XIV : 23 mai. Maternité. Isabelle D...,
23 ans : Septicémie.

Iodo-réaction Négative

Typho-uro-réaction Négative

De l'ensemble de ces observations, sur des urines de malades *non typhiques*, entreprises dans le but de vérifier la spécificité de la *Typho-uro-réaction*, il résulte que, sauf pour certains cas de tuberculose particulièrement grave, à iodo-réaction très nette, où la Typho-uro-réaction peut apparaître faiblement, *elle n'apparaît dans aucun autre cas*, conservant ainsi toute sa spécificité pour le diagnostic de la fièvre typhoïde.

CONCLUSIONS

I

Comme contribution aux Méthodes connues de diagnostic urologique de la fièvre typhoïde il résulte que :

1° De toutes ces méthodes, la plus récente, l'Iodo-réaction de PETZEKATIS, semble être la plus fidèle par sa *précocité d'apparition* et par sa *netteté* ;

2° La valeur pronostique de l'Iodo-réaction au point de vue de la tuberculose mérite également d'être prise en considération ;

3° De mes observations il découle que l'Iodo-réaction apparaît aussi dans les urines de Cancéreux.

II

En ce qui concerne ma méthode — la Typho-uro-réaction — je formulerai les conclusions suivantes :

1° La Typho-uro-réaction est une méthode biologique simple, pratique, rapide de diagnostic urologique

de la fièvre typhoïde. Elle peut être exécutée par le plus modeste des praticiens. Elle est clinique.

2° Elle ne nécessite aucun matériel compliqué.

3° La vitesse de la réaction est accrue à la température de 37°.

4° Cette vitesse passe par un *minimum* pour décroître ensuite avec l'amélioration du malade.

5° La Typho-uro-réaction n'apparaît pas sur les urines de typhiques préalablement filtrées sur papier ou sur bougie.

6° Les résultats fournis par les urines centrifugées ne sont pas constants.

7° Le chlorure de sodium a une *action favorisante* sur l'obtention de la Typho-uro-réaction dans les urines de typhiques. L'addition de NaCl *active* la réaction et ce d'autant plus que l'hypochlorurie est accentuée.

8° Il paraît y avoir un *taux limite* des chlorures urinaires, *au-dessus* duquel l'essai ne saurait gagner ni en vitesse, ni en intensité. Ce taux limite, exprimé en NaCl, est compris entre 7 et 8 grammes de chlorures par litre.

9° La Typho-uro-réaction apparaît avec l'Iodo-réaction. Elle devance certaines fois et la Diazo-réaction d'Ehrlich et la Séro-réaction de Widal.

10° La Typho-uro-réaction disparaît avec la guérison du malade.

11° La Typho-uro-réaction est *spécifique* pour la fièvre typhoïde (exception faite cependant pour certains cas de tuberculose à *pronostic sombre* où elle peut apparaître faiblement).

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Dans cet Index ne sont contenus que les ouvrages expressément cités dans ce mémoire ou ceux que j'ai consultés pour l'écrire.

1. ARTHUS. — *Eléments de chimie physiologique* (Masson, édit. [1903]).
2. AMIRADZIBI (Simon) et KACZINSKI. — Ueber die Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutininen (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, I, Origin., t. VI, p. 697-702 [1910]).
3. ARMENGAUD (M.). — Tuberculose miliaire : Séro-réaction de Widal positive (*Rev. internat. de méd. et de chir.*, p. 19, [1911]).
4. BITTER (Ludwig). — Zur Methodik des Typhusbakteriennachweiss in Stuhl und Urin (*Centralbl. f. Bakter.*, I, Origin., t. LIX, p. 469-477 [15 juillet 1911]).
5. BORDET. — Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés (*Ann. de l'Inst. Past.*, IX [1895]).
6. BÖSENBERG. — Ein Beitrag zur Kenntniss des Abdominaltyphus (*Dissertation. Munich* [1897]).
7. BURBACH. — Der Nachweiss von Typhusbacillen am Menschen (*Zeitschr. f. Hygiene*, XLI, p. 305 [1902]).
8. COURMONT (Jules) et ROCHAIX (A.) [Lyon]. — Technique de la détermination du bacille d'Eberth par la recherche de l'agglutination (*C. R. Soc. biologie*, t. LXIX, p. 134 [1910]).

9. DOPTER et SACQUÉE. — Bactériologie (*Baillière et fils*, p. 38 [1914]).
10. DUCLAUX. — Traité de Microbiologie, t. II, p. 706.
11. FÜRTH (Otto von). — Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie, t. II [1910].
12. HERBERT. — Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in den Fazes und dem Urine von typhus rekonvaleszenten (In *Bull. Inst. Past.*, t. II, p. 404 [1904]).
13. JOOS. — Etude expérimentale sur le phénomène de l'agglutination (*Journ. méd. de Bruxelles* [9 mai 1901]).
14. JOOS. — L'agglutination des microbes (*Journ. méd. de Bruxelles* [7 août 1902]).
15. JOOS. — Ueber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien (*Centralbl. f. Bakt.*, I, XXX, p. 385 [1901]).
16. JOOS. — Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXXVI, p. 422 [1901] et XL, p. 203 [1902]).
17. KARKINSKI. — Untersuchungen über des Vorkommen der typhusbacillen in Harn (*Prager Med. Wochenschr.*, nos 35-36 [1890]).
18. KENDALL et DAY. — The rapid isolation of typhoid, paratyphoid and dysentery bacilli (*Journ. of med. research.*, t. XX, f. 1, p. 95-99).
19. KONJAJEFF. — Die bakterielle Erkrankung der Niere beim Abdominaltyphus (*Jescheniedielnaia Klinitscheskaja Gaset*a [1888]).
20. KRAUSS. — Ueber spezifische Reaktionen in Keimfrei filtraten aus Cholera-Typhus-Pestbazillenkulturen erzeugt durch homologes serum (*Wiener klin. Wochenschr.*, n° 32 [1897]).
21. KRENCKER (Ernst). — Typhusagglutination bei Tuberkulose (*Münch. med. Wochenschr.*, t. LVI, p. 1016 [18 mai 1909]).

22. LABBÉ (Marcel) et CANAT (G.). — Les bacilles typhiques et paratyphiques dans les selles des typhoïdiques (*Annales de Médecine*, t. IX [Janvier 1917]).
23. LÉVY et GISLER. — Untersuchungen über Typhusserum (*Münch. med. Wochenschr.*, n^{os} 50-51 [1897]).
24. LOEWIT (M.). — Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination (In *Bulletin Inst. Past.*, t. I, p. 590 [1903]).
25. LUSTGARTEN et MANNABERG. — (*Vierteljahrsschrift für Derm. und Syphil.* [1887]).
26. MACÉ. — Traité pratique de bactériologie. 2 vol. (*J.-B. Baillière et fils*, édit. [1913]).
27. NEUFELDT. — Bakteriurie bei Typhus und ihre praktische Bedeutung (*Deutsche med. Wochenschr.*, p. 51 [1900]).
28. NEUMANN. — Ueber Typhusbacillen im Urin (*Berlin. klin. Wochenschr.*, n^o 6 [1890]).
29. NICOLLE (N.) et REMLINGER (P.). — Traité de technique microbiologique (*Doin*, p. 611, [1902]).
- 29 bis. NICOLLE. — Sur la présence d'agglutinines spécifiques dans les cultures microbiennes (*Ann. de l'Inst. Past.*, XIII, p. 630 [1898]).
30. NORDMAN (Charles). — Etude critique de la Diazo-réaction d'Ehrlich (*Thèse méd. Lyon* [1907]).
31. PETRUSKY. — Ueber Massenauscheidung von Typhusbacillen durch den Urin von Typhusreconvalescenten und die epidemiologische Bedeutung dieser Thatsache (*Centralbl. für Bakt.* XXIII, p. 577 [1898]).
32. PETZEKATIS. — L'Iodo-réaction: une nouvelle réaction urinaire pour le pronostic de la tuberculose et le diagnostic de la fièvre typhoïde (Communication à l'Académie de médecine. Séance du 8 août 1916. *Bulletin de l'Académie*, t. LXXVI, n^o 32 [1916]).
33. PFISTER. — Sitzungsber der Natur., Ver. Heidelberg [1905].
34. REMENIGER (P.). — Les analyses d'urines typhiques envisagées au point de vue de la propagation possible de la maladie (*Presse médicale* [16 janvier 1907]).

35. RICHARDSON. — On the presence of the typhoid bacillus in the urin (*Journ. of exp. med.* vol. III p. 349).
36. SARTORY. — Guide pratique des principales manipulations bactériologiques, p. 190 et 191 (*Le François* [1916]).
37. SCHICHOLD. — Ueber das Vorkommen von typhusbacillen im Harn (*Deutsch. Arch. klin. Med.*, t. LXIV, p. 505-517 [1899]).
38. TANON et DUMONT. — A propos de la bactériurie typhoïdique. (*Réunion médico-chirurgicale de la V^e armée* [2 février 1917] in *La Presse médicale*, n° 25, p. 258 [3 mai 1917]).
39. VINCENT (H.). — Sur la présence du bacille d'Eberth dans l'urine des typhoïdiques pendant et après leur maladie. (*C. R. Soc. de biol.*, p. 305 [1903]).
40. VINCENT (H.) et MURATET (L.). — Fièvre typhoïde et paratyphoïdes (*Masson, édit.* [1916]).
41. WRIGHT et SEMPLE. — On the presence of typhoid bacille in the urine of patients suffering from typhoid fever (*The Lancet* [1895]).
42. VITRY (G.). — Valeur pronostique de la réaction de Moriz Weisz. Association Française pour l'avancement des Sciences (*C. R. 42^e session, Tunis*, p. 542 [1913]).

VU ET BON A IMPRIMER :
Montpellier, le 13 Juin 1917.
Le Président de la thèse,
A. ASTRUC.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 13 Juin 1917.
Le Directeur de l'École,
G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 14 juin 1917.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

EXPLICATION DES PLANCHES

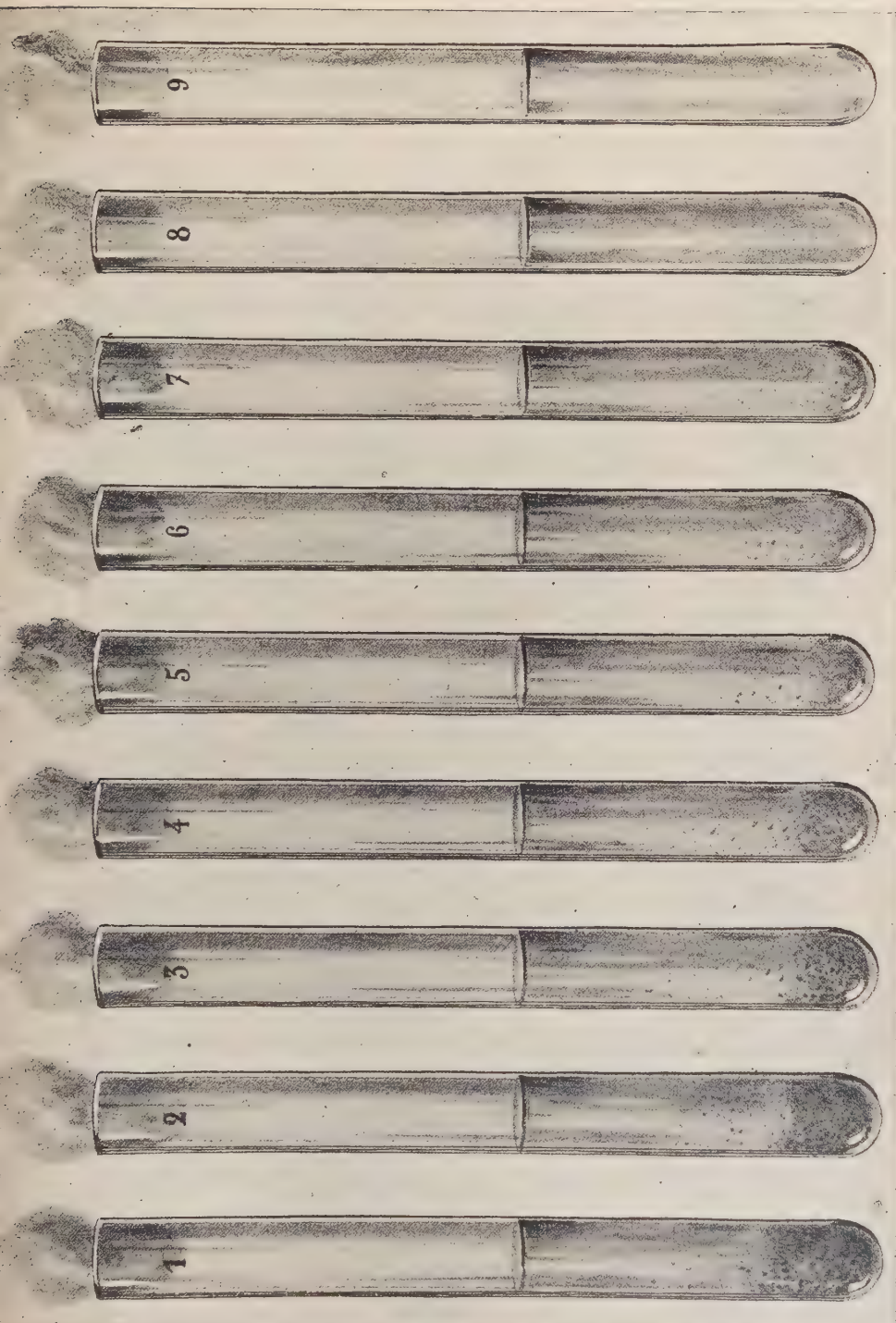
EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I

			Sérum agglutinant le Bacille d'Eberth T. 1 : à 2.000
Tube n° 1	20 cc. d'urine de typhique		+ 1 cc.
Tube n° 2	—	—	+ 0 cc. 75
Tube n° 3	—	—	+ 0 cc. 5
Tube n° 4	—	—	+ 0 cc. 4
Tube n° 5	—	—	+ 0 cc. 3
Tube n° 6	—	—	+ 0 cc. 2
Tube n° 7	—	—	+ 0 cc. 1
Tube n° 8	—	—	+ 0 cc. 00 = <i>Témoin.</i>
Tube n° 9	20 cc. d'urine d'homme sain		+ 1 cc. = <i>Témoin.</i>

PLANCHE II

De gauche à droite :			Sérum agglutinant le Bacille d'Eberth T. 1 : 2.000
Tube n° 1	20 cc. d'urine de typhique		+ 0 cc. 5
Tube n° 2	20 cc. —		+ 0 cc. 00 = <i>Témoin.</i>
Tube n° 3	20 cc. d'urine d'homme sain		+ 0 cc. 5 = <i>Témoin.</i>





MONTPELLIER. — IMPRIMERIE « L'ABEILLE », 14, AVENUE DE TOULOUSE

